

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
“КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМ. ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО ”
Факультет електроніки
Кафедра електронної інженерії

"На правах рукопису"

УДК 616.853-009.24

«До захисту допущено»

Завідувач кафедри

_____ В.І. Тимофєєв
“ ____ ” _____ 20__ р.

Магістерська дисертація

зі спеціальності 153 мікро- та наносистемна техніка

на тему Прогнозування епілептичних нападів на основі аналізу електричної активності мозку

Виконав: студент 2 курсу, групи ДМ-91мп

Андрієнко Юлія Тарасівна

(прізвище, ім'я, по батькові)

_____ (підпис)

Науковий керівник доц. каф. ЕІ, доц., к.т.н, Іванько К.О.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

_____ (підпис)

Рецензент доц. каф. ЕПС, доц., к.т.н, Миколаєць Д.А.

(посада, вчене звання, науковий ступінь, прізвище та ініціали)

_____ (підпис)

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.

Студент

_____ (підпис)

Київ - 2020 року

**Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського”**

Факультет електроніки

Кафедра електронної інженерії

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною програмою

Спеціальність 153 мікро- та наносистемна техніка

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

В.І. Тимофєєв

“ ” 20 р.

**З А В Д А Н Н Я
НА МАГІСТЕРСЬКУ ДИСЕРТАЦІЮ СТУДЕНТУ**

Андрієнко Юлії Тарасівні

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації Прогнозування епілептичних нападів на основі аналізу електричної активності мозку

Науковий керівник Іванько Катерина Олегівна, доц. каф. ЕІ, доц., к.т.н.

(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом по університету від “05” листопада 2020 року № 3241

2. Строк подання студентом дисертації 07 грудня 2020 року

3. Об'єкт дослідження Сигнали електричної активності мозку та серця

4. Вихідні дані – ЕКГ- та ЕЕГ-сигнали.

5. Перелік питань, які потрібно розробити Ознайомитись з літературою на тему дипломного проекту, опрацювати методи аналізу ЕЕГ-сигналів для виявлення нападів та їх передбачення, розробити за допомогою ПЗ Matlab код для передбачення нападу.

6. Перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: ЕКГ- та ЕЕГ- сигнали пацієнтів, до та під час нападу, порівняння їх з нормальним станом, послідовність RR інтервалів, динаміка найбільш дискримінантних ознак ЕКГ та ЕЕГ-сигналів, запропонована методологія передбачення нападу, порівняння різних типів вейвлетів для аналізу ЕКГ-сигналу, зміна параметрів ВСР.

7. Дата видачі завдання 16 вересня 2020 року

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Строк виконання етапів роботи	Примітка
1	Пошук літератури на тему дипломного проекту	01.09-11.09.2020	
2	Ознайомлення з літературою та переклад іноземних статей	14.09-25.09.2020	
3	Написання теоретичної частини дипломного проекту	28.09-09.10.2020	
4	Розробка ПЗ в Matlab для передбачення нападів	12.10-30.10.2020	
5	Написання практичного розділу і правки до теоретичної частини	02.11-20.11.2020	
6	Узгодження пояснювальної записки з керівником	23.11-04.12.2020	
7	Перевірка на антиплагіат і нормоконтроль	07.12-18.12.2020	

Студент _____ Андрієнко Ю.Т.
 (підпис) (прізвище та ініціали)

Науковий керівник роботи _____ Іванько К.О.
 (підпис) (прізвище та ініціали)

РЕФЕРАТ

Магістерська дисертація: 75 с., 4 ч., 32 табл., 11 рис., 32 джерела.

ЕПІЛЕПСІЯ, НАПАДИ, ЕКГ, ВСР, ПЕРЕДБАЧЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНИХ НАПАДІВ.

Епілепсія є загальним неврологічним порушенням, яке впливає на понад 1,5% людей у всьому світі. Двадцять відсотків пацієнтів є стійкими до лікарських засобів. Тому раннє виявлення прогнозу епілептичних нападів має першочергове значення для зменшення тягара захворювання. Епілепсія не тільки призводить до стигматизації (соціального відчуження), а й пов'язана з коморбідними станами у вигляді депресії, біполярних порушень, синдрому гіперактивності та дефіциту уваги, порушеннями сну, головним болем та ін. Вона також пов'язана з підвищеним ризиком раптової смерті. Згідно з даними статистики, близько 30 % пацієнтів, які хворіли на епілепсію, померли від синдрому раптової смерті під час нападу. Існують вагомі докази, що свідчать про те, що симптоми розвиваються за кілька годин до клінічного початку. Ця зміна ґрунтується на кількісних дослідженнях довгострокового ЕЕГ моніторингу у пацієнтів, які хворі на епілепсію. Попередні дослідження показали, що аналіз активності вегетативної нервової системи (ВНС) може допомогти виявити епілептичні напади. Інформацію про активність ВНС можна отримати за допомогою аналізів варіабельності серцевого ритму (ВСР). Це означає, що аналіз ВСР може бути використаний для отримання непрямих підказок про діяльність нервової системи.

Розробка ефективних методів прогнозування судом може призвести до розробки нових діагностичних і терапевтичних методів для ранньої діагностики нападу або їх запобігання за допомогою відповідних модуляцій мозкової діяльності.

У даному дослідженні поєднуються аналіз ЕЕГ та ЕКГ, а саме з ВСР визначаються такі параметри: середній RR інтервал, стандартне відхилення всіх

нормальних інтервалів RR, максимальне значення інтервалів RR, середній квадрат суми квадратичних різниць послідовних нормальних інтервалів RR, мода, коефіцієнт варіації інтервалів RR. В спектральному аналізі ВСР виділяють частотні діапазони, які несуть діагностичну інформацію. На цих частотах було розраховано також декілька параметрів, а саме: потужності та нормовані потужності для спектральних діапазонів, індексу централізації та індексу вагатосимпатичного балансу.

Оцінені функції класифікуються з використанням ансамблю дерев рішень та методу опорних векторів.

ABSTRACT

Master's dissertation: 75 pp., 4 parts, 32 tables, 11 figures, 32 sources.

EPILEPSY, ATTACKS, ECG, HRV, PREDICTION OF EPILEPTIC ATTACKS.

Epilepsy to external neurological damage, like pouring on 1.5% of people in all sorts of light. Twenty hundreds of patients stiff up to likars' abilities. To that an early forecast of epileptical attacks is of great importance for a change in the burden of ill health. Epilepsy does not only lead to stigmatization (social alleviation), but it is linked to comorbid camps in patients with depression, bipolar disabilities, hyperactivity syndrome and lack of respect, sleep disorders, headaches. Vona is also tied to the promotion of the raptor death. According to statistics, close to 30% of the patients who were sick with epilepsy died from the syndrome of raptor death before the attack. Try to prove that you can tell about those symptoms that develop in a few years to a classy ear. Qia zmina runtutsya on some pre-construction EEG monitoring of patients who are ill on epilepsy. Previously, it was shown that the analysis of the activity of the autonomic nervous system (ANS) can help to detect epileptic attacks. Information about the activity of the ANS can be recognized by additional analysis of the variability of the heart rhythm (HRV). This means that the analysis of HRV can be used for rejection of indirect clues about the range of the nervous system.

The development of effective methods of forecasting by the court can lead to the development of new diagnostics and therapeutic methods for early diagnostics to attack anyway for additional indicative modulation of brain activity.

In danomu doslidzhenni poednuyutsya analiz EEG is the ECG and the Same of HRV viznachayutsya taki parametric: seredniy RR interval, Standard vidhilennya vsih Normal intervaliv RR, the maximum value intervaliv RR, seredniy square sumi quadratic riznits poslidovnih Normal intervaliv RR, fashion, koefitsient variatsii intervaliv RR. In the spectral analysis of HRV, the frequency ranges are seen, which are the essence of diagnostic information. At the same frequencies, the decal parameters are also boosted,

and the same: the tension and the normal tension for the spectral ranges, the index of centralization and the index of vagatosympathetic balance.

Evaluations of the function are classified according to the ensemble of decision trees and the method of support vectors.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	10
1 ПРО ХВОРОБУ	12
1.1 Загальна характеристика епілепсії	12
1.2 Гострі зміни серця та епілепсія	14
1.2.1 Тахікардія при епілепсії	15
1.2.3 порушення провідності серця при епілепсії.....	17
1.2.4 Раптова смерть хворих на епілепсію	17
1.2.5 Непритомність при епілепсії	20
1.2.6 Ішемія серця при епілепсії	21
1.2.7 Варіабельність серцевого ритму (ВСР) при епілепсії.....	21
1.2.8 Протиепілептичні препарати та ВСР	23
1.2.9 Хронічна та рефрактерна епілепсія та ВСР	23
1.2.10 Стимуляція блукаючого нерва та ВСР	24
1.3 Висновок до розділу 1	25
2 МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ПЕРЕДБАЧЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНОГО НАПАДУ НА ОСНОВІ ДАНИХ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ.....	27
2.1 Параметри ВСР.....	28
2.1.1 Параметри часової області.....	28
2.1.2 Параметри у частотній області.....	30
2.1.3 Нелінійні параметри	31
2.2 Приклади графіків для параметрів вилучених з ЕКГ-сигналу.....	34
2.3 Висновок до розділу 2	36
3 ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА	38
3.1 База даних	38
3.2 Методологія	39
3.2.1 Попередня обробка сигналу.....	40
3.2.2 Аналіз варіабельності серцевого ритму та ритмів ЕЕГ	41

3.2.3 Обчислення параметрів	44
3.3 Результати	48
3.4 Висновок до розділу 3	53
4 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ	55
4.1 Опис ідеї проекту	55
4.2 Технологічний аудит ідеї проекту	57
4.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту	58
4.4 Розроблення ринкової стратегії проекту	64
4.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту	67
4.6 Висновок до розділу 4	70
ВИСНОВКИ	71
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	72

ВСТУП

Епілепсія – це неврологічний розлад, що виникає внаслідок аномалій електричної активності мозку і вражає ~ 65 мільйонів людей у всьому світі; це хронічний розлад, який суттєво впливає на якість життя пацієнтів та бюджети охорони здоров'я.

Епілепсія – це хвороба, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів через аномальну надмірну або синхронну нейронну активність мозку [1]. Дуже важливо, що основна особливість хвороби, епілептичні напади, пов'язана з низкою негативних наслідків як на короткостроковий, так і на довгостроковий період, включаючи ризик падінь та травм; можлива смерть; психічні розлади; когнітивні дефіцити; труднощі у досягненні академічних, соціальних та трудових цілей. Одним із найбільш інвалідизуючих аспектів розладу є непередбачуваність нападів. Незважаючи на доступний широкий спектр ліків та хірургічного лікування, судоми залишаються неконтрольованими у понад 25% пацієнтів, тоді як хірургічне втручання не завжди може бути застосовано. Дослідження показали, що особи, які страждають на епілепсію, часто не знають про власні напади, особливо про більш легкі напади та напади, пов'язані зі сном.

Розлад може виникнути в будь-якому віці, хоча приблизно в 80% випадків кризи починаються до 20 років, особливо в дитячому та юнацькому віці. Проте в останні роки зростає потреба у виявленні захворювання у людей похилого віку, як через збільшення середнього віку, так і через збільшення частоти цереброваскулярних розладів [2].

Тому методи прогнозування нападу можуть бути корисними. Насправді, раннє прогнозування може дозволити пацієнтам або вихователям вжити відповідних дій, таких як попередження нападу, застосування препаратів короткої дії та активація стимулюючих пристроїв [3].

Прогнозування нападів є складною темою, яка досліджується більше 25 років. Більшість методів виявлення та прогнозування епілептичних нападів включають лінійну та нелінійну обробку електроенцефалографічних (ЕЕГ) сигналів, які відображають електричну активність мозку. Деякі дослідження досягли чудових результатів зі 100% точністю для виявлення судом. [3] Однак фізіологічних даних (наприклад, ЕЕГ та ЕКГ), включаючи напади, загалом мало, вони також часто налічують артефакти та шуми. Крім того, преіктальна та іктальна морфології можуть відрізнятися як у одного пацієнта, так і для різних пацієнтів (специфіка для пацієнта) [4].

Було помічено, що на додаток до модифікації нервової активності, судоми пов'язані з модифікаціями вегетативної нервової системи (ВНС). Дійсно, модифікації глобального стану організму, викликані модуляціями вегетативного стану, можуть індукувати варіацію мікросередовища нейронів і, побічно, спричинити зміну стану активації деяких популяцій нейронів [5]. Третина хворих на епілепсію, на додаток до змін ВНС, часто пов'язаних із кризою (тахікардія, брадикардія, асистолія, модифікація шлуночкової реполяризації), виявляє змінену інтеріктальну електрокардіографічну активність [6]. Отже, раннє виявлення кардіомодальностей може сприяти запобіганню / ранньому перериванню кризи або, принаймні, призупиненню постійних заходів у пацієнтів із стійкими до лікування кризами. Крім того, модифікації серцевої діяльності можуть бути причиною раптової смерті при епілепсії.

1 ПРО ХВОРОБУ

1.1 Загальна характеристика епілепсії

Епілѐпсія (від давньогр. ἐπιλαμβάνειν — «захоплювати, володіти, вражати») — це група довготривалих неврологічних розладів, що характеризуються виникненням судомних нападів [7]. Епілептичний напад є тимчасовим явищем ознак та / або симптомів через ненормальну, надмірну та синхронну нейронну активність у мозку [8]. Напади мають певний характер: від швидкоплинних і майже непомітних проявів, до появи тривалих судом. Для епілепсії характерне раптове виникнення нападів із рецидивами впродовж життя хворого, тоді як напади, викликані певною відомою причиною вважаються епілептичними реакціями, які слід відрізняти від епілепсії як хвороби [7]. Двадцять відсотків епілепсії є стійкими до лікарських засобів. Тому раннє виявлення прогнозу епілептичних нападів має першочергове значення для зменшення тягара захворювання [9].

У багатьох випадках причина хвороби невідома, але епілепсія може виникати внаслідок ЧМТ, інсульту, пухлин головного мозку, зловживання наркотичними речовинами й алкоголем, та з інших причин. Епілептичні напади спричиняються надмірною й аномальною активністю нервових клітин кори головного мозку [7]. Призначення та симптоми нападу бувають такими: тимчасова плутанина, неконтрольовані ритмічні рухи рук і ніг, втрата свідомості або усвідомлення, психічні симптоми, наприклад, страх, тривога або дежавю, симптоми можуть змінюватись в залежності від типу нападу. У більшості випадків, хворий на епілепсію, як правило, має один і той же тип нападу кожного разу, тому симптоми будуть подібними під час нападів. Лікарі класифікують судоми як фокальні або узагальнені, виходячи з того, як починається аномальна активність мозку [10]. Для уточнення діагнозу слід виключити інші стани, за яких можливий розвиток подібних симптомів. Підтвердження діагнозу здійснюється за допомогою методу електроенцефалографії [7]. Серед безлічі методів діагностики та візуалізації, електроенцефалограма (ЕЕГ) є найпоширенішою методикою при щоденному

клінічному лікуванні. Враховуючи, що метод неінвазійний, відносно точний і має низьку вартість, він був створений як необхідний інструмент для лікарів і людей, які мають справу з епілепсією.

До недавнього часу напади були виявлені лише візуально експертом-неврологом. Однак ця процедура є трудомісткою, особливо у випадку довгострокових записів ЕЕГ. Таким чином, були розроблені автоматичні комп'ютерні алгоритми, для скорочення та автоматизування процедури, і велика кількість методів виявлення нападів наводиться в міжнародній літературі [11, 12].

Епілепсія зазвичай діагностується після того, як у людини було принаймні два напади, які не були викликані іншими захворюваннями, відмовою від алкоголю або надзвичайно низьким рівнем цукру в крові.

Якщо напади виникають з певної ділянки головного мозку, то початкові симптоми нападу часто відображають функції цієї області. Права половина мозку контролює ліву частину тіла, а ліва половина мозку контролює праву частину тіла. Наприклад, якщо приступ починається з правого боку головного мозку в області, що контролює рух у великому пальці, то приступ може починатися з ривками великого пальця лівої руки [13].

На даний моментвилікуватися від такої хвороби як епілепсії неможливо, але за умови відповідного лікування напади можна стримати у 70% випадках [7]. Лікування медикаментами або іноді хірургічним втручанням може контролювати напади в більшості хворих на епілепсію. Деякі пацієнти потребують довічного лікування, щоб контролювати напади, а в інших – судоми зрештою зникають. Бувають випадки, що діти з епілепсією з віком можуть перерости цей стан [10]. Близько 1% людей по всьому світі хворі на епілепсію, майже 80% випадків хвороби реєструється у країнах, що розвиваються. Частота епілептичних нападів має тісний зв'язок із віком пацієнта, в осіб похилого віку напади спостерігаються частіше. В індустріально розвинених країнах хвороба найчастіше спостерігається у немовлят та осіб похилого віку; у країнах, що розвиваються, — у дітей молодшого шкільного віку та підлітків, що пояснюється відмінностями у частоті реєстрації причинних факторів. Спонтанний епілептичний напад виникає у 5—10% людей віком до 80

років, вірогідність виникнення другого нападу коливається від 40 до 50%. У багатьох країнах світу хворі на епілепсію не можуть керувати транспортними засобами, але більшість з них можуть отримати водійські права за умови тривалої ремісії [7].

1.2 Гострі зміни серця та епілепсія

Зміни серцевої функції при епілепсії означають активізацію центральної вегетативної системи. Вважається, що у пацієнтів із судомами епілептичні напади поширюються до центральної вегетативної системи (ВНС) і змінюють або порушують нормальний вегетативний контроль життєво-важливих серцевих функцій. Вважається, що ця активація центральної ВНС відповідальна за преіктальні вегетативні серцеві симптоми, що спостерігаються у хворих на епілепсію. Значення цих вегетативних особливостей у патофізіології епілепсії та її ускладнень стало більш зрозумілим в останні роки. Через специфічну для півкулі організацію центральної вегетативної нервової системи, вегетативні симптоми при епілептичних нападах можуть забезпечити латералізацію та локалізацію інформації. Натомість краще розпізнавання клінічних вегетативних ознак при епілепсії може надати більше інформації про організацію центральної вегетативної нервової системи [14]

1.2.1 Тахікардія при епілепсії

Тахікардія (дав.-гр. *ταχύς* швидкий та *καρδία* серце)— прискорене серцебиття.

Слід розрізняти тахікардію як патологічне явище, тобто збільшення ЧСС в спокої, та тахікардію як нормальне фізіологічне явище (збільшення ЧСС унаслідок фізичного навантаження, унаслідок хвилювання або страху).

Патологічна тахікардія шкідлива з деяких причин. По-перше, при частому серцебитті знижується ефективність роботи серця, оскільки шлуночки не встигають наповнитися кров'ю, унаслідок чого знижується артеріальний тиск і зменшується притік крові до органів. По-друге, погіршуються умови кровопостачання самого серця, оскільки воно здійснює велику роботу в одиницю часу та потребує більше кисню, а погані умови кровопостачання серця збільшують ризик ішемічної хвороби та інфаркту [7].

Іктальна тахікардія була зареєстрована приблизно при 100% нападів. Тахікардія може передувати, збігатися або слідувати за іктальним станом. Часова затримка між тахікардією та початком судом варіюється від 0,7 до 49,3 с. Можливим механізмом є поширення епілептичних розрядів в праву острівцеву кору. Можна очікувати переважання тахікардії при правосторонніх скроневих нападах, і це підтверджується в деяких дослідженнях. Існують і інші фактори, що пояснюють тахікардію. Тахікардія, що розпочалася з боку ікталу, здається більш помітною при скроневій епілепсії (TLE - temporal lobe epilepsy) порівняно з позачеревними нападами (XTLE), що підтверджує гіпотезу про те, що ураження острівцевої кори є ключовою частиною іктальної тахікардії. Тривалість тахікардії також більша у пацієнтів з епілепсією мезіально-скроневої частки порівняно з позачеревною. Можливо, що епілептичні розряди поширюються до острівцевої кори легше і довше при скроневій епілепсії порівняно з позачеревною.

Тахікардія та розвиток тахіаритмії під час судом є однією з можливих причин раптової смерті хворих на епілепсію [14].

1.2.2 Брадикардія та асистолія при епілепсії

Брадикардія (дав.-гр. βραδύς повільний та καρдіα серце) — уповільнене серцебиття, іноді симптом деяких захворювань.

Під синусовою брадикардією розуміють таку зміну серцевого ритму, при якій відбувається зменшення частоти серцевих скорочень до 45-50 ударів в хвилину, обумовлене пониженням автоматизму синоатриального вузла (водій ритму). Цей водій ритму розташовується в гирлі верхньої і нижньої порожнистих вен, тобто в місці впадання їх в праве передсердя.

Асистолія (від грец. Α- - «не», «ні» і «систола») – припинення діяльності серця зі зникненням біоелектричної активності.

Шлуночкова асистолія (близько 5% всіх випадків зупинки серця) може виникнути при будь-якому важкому захворюванні серця, частіше в гострій фазі інфаркту міокарда, при тромбоемболії легеневої артерії, при передозуванні серцевих глікозидів, протиаритмічних засобів, електротравми, наркозі, внутрішньосерцевих маніпуляціях і важких загальних метаболічних порушеннях [7].

Брадикардія та брадиаритмія спостерігаються при епілепсії набагато рідше тахікардії, і спостерігаються при судомах різного походження. Сильне уповільнення частоти серцевих скорочень, що призводить до асистолії та непритомності, називають синдромом іктальної брадикардії.

Фактори, що призводять до іктальної брадиаритмії в пацієнтів, залишається важко визначити. Патофізіологія брадиаритмії, ймовірно, опосередковується через складну кортикальну систему. Відзначається, що стимуляція кори лівого островного мозку та мигдалин викликає брадикардію. Ліва півкуля, як визначається, є найбільш поширеним місцем виникнення нападів, що знову підтверджує гіпотезу про специфічну для півкулі організацію серцевого контролю кори. Атріовентрикулярна блокада була відзначена у одного пацієнта під час кортикальної стимуляції лівої скроневої базальної області. Ці результати вказують

на більш високий ризик брадиаритмії при епілептичних нападах із поширенням судом на ліву острівцеву кору та мигдалеподібне тіло. Зона початку епілептичних нападів у пацієнтів з іктальною брадикардією є найбільш частою тимчасовою і менш лобовою, що підтверджує гіпотезу про острівцевий вплив.

Повідомлялося про іктальну брадикардію аж до іктальної асистолії у пацієнтів з рефрактерними частковими нападами, і це може бути ще однією важливою причиною раптової смерті хворих на епілепсію [14].

1.2.3 Порушення провідності серця при епілепсії

Порушення провідності, здається, є загальним явищем під час судом при епілепсії. Неї та співавт. [15] можуть продемонструвати наявність аритмій або порушень провідності при нападах, особливо якщо вони тривалі або генералізовані. Такі аритмії включають фібриляцію передсердь, суправентрикулярну тахікардію та передчасну деполяризацію передсердь та шлуночків.

Зміни ЕКГ, включаючи інверсію зубця Т та депресію ST, були частішими та потенційно небезпечнішими у пацієнтів із генералізованими нападами [16].

1.2.4 Раптова смерть хворих на епілепсію

Загальновідомо, що люди з епілепсією мають підвищений ризик раптової смерті. Раптова смерть визначається як несподівана нетравматична смерть пацієнтів з епілепсією з нападами або без них, за винятком задокументованого епілептичного статусу, і у яких патологоанатомічне дослідження не виявляє структурної або токсикологічної причини смерті. Було розглянуто демографічні показники та фактори ризику серед хворих на епілепсію. Їх профіль пацієнтів із

ризиком раптової смерті – це молоді люди з епілепсією. Вони найчастіше помирають під час сну та судом.

Обструктивне апное може бути одним із пояснень смерті, пов'язаної зі сном, але це не підтверджується висновками коронарив. Позиція пацієнта, а також відсутність нагляду за відновленням після нападу є більш вірогідною. Також попередні дослідження показали, що у пацієнтів з раптовою смертю спостерігається більш ранній початок, більша тривалість епілепсії та частіші напади. Є дані про збільшення серцевої вегетативної стимуляції у пацієнтів із зареєстрованою несподіваною смертю, більш виражене при епілептичних нападах під час сну, сумісне з демографічними даними.

Точний механізм раптової смерті залишається відкритим питанням, але, ймовірно, є багатфакторним. Передбачається взаємодія між центральною та периферичною вегетативною нервовою системою та серцево-легеневою системою. Існує три добре розпізнані основні патофізіологічні механізми, які викликають раптову смерть у пацієнтів:

1. серцево-судинні: іквальна аритмія, включаючи іквальну асистолю та явище блокування;
2. нейрогенні: нейрогенний набряк легенів;
3. дихальні: іквальне зниження дихання, центральне або обструктивне апное.

Першим можливим механізмом, що лежить в основі раптової смерті пацієнтів, є серцеві аритмії, пов'язані із судомами, тахіаритміями, брадикардією та іквальною асистолю, як пояснювалося вище. Тахіаритмії можуть еволюціонувати до шлуночкової тахікардії та, зрештою, фібриляції шлуночків. При брадиаритміях спостерігається перехід до іквальної асистолю у пацієнтів з вогнищевою епілепсією. Як раптове підвищення вагусного тону, так і вплив післягангліозних епілептичних розрядів на серце, як описано нижче, можна розглядати як пояснення порушеного серцевого ритму при епілептичних нападах. Втрата свідомості спостерігалася під час відеоелектроенцефалографічного спостереження і відбулася пізно під час клінічного випадку. Втраті постурального тону передували 8 с асистолю. У таких пацієнтів активація, що призводить до іквальної асистолю,

найімовірніше опосередковується через підвищений тонус блукаючого нерва. Схема іктальної асистолії та уповільнення ЕЕГ-картини церебральної гіперперфузії дуже нагадували картину, виявлену при вазовагальній асистолії. Основний механізм, швидше за все, подібний в обох станах і передбачає втручання медулярних рефлекторних центрів під час епілептичних розрядів, відповідальних за підвищення вагусного тону. У деяких пацієнтів асистолія може бути спричинена гіпоксією через тривале тонічне скорочення м'язів та зупинку дихання, а не через поширення судом у медулярні рефлекторні центри [17, 18].

Інше важливе нейрофізіологічне явище – активація центральної вегетативної нервової системи, спричинена судомами, може спричинити прямий вплив на постгангліонарні розряди в серці. Це призводить до синхронізації серцевих вегетативних розрядів з епілептогенною активністю, що називається явищем блокування та індукує летальну брадиаритмію або асистолію. Електрична стимуляція кори острівця призводить до часової реакції на серцевий ритм і може спричинити різні типи аритмії. На моделях на тваринах електрична мікростимуляція, синхронізована з зубцем Т ЕКГ, призводила до збільшення ступеня серцевої блокади та призводила до ритму втечі і, в кінцевому рахунку, до асистолії та загибелі. Вторинний нейрогенний набряк легенів відомий як рідкісне ускладнення, що загрожує життю – травми центральної нервової системи та епілепсія. Експериментальні дослідження постулювали сильні симпатичні напади як основу нейрогенного набряку легенів. Церебральні ділянки, що розглядаються як пускові зони симпатичного розряду, знаходяться в задній частині гіпоталамуса, а також в черевному і дорсальному відділах мозку, включаючи медіальне сітчасте ядро, дорсальне ядро блукаючого мозку та одиночний тракт. Симпатичний розряд викликає системні та легеневі звуження судин, що призводить до підвищення гідростатичного тиску в легеневих капілярах та переміщення рідини в альвеоли та інтерстиції.

Третім можливим механізмом при раптовій смерті пацієнта є зупинка дихання. Пригнічення центрального дихання може бути наслідком епілептичних нападів. Апноє є рідкісною клінічною особливістю нападів, але спазм гортані та

апноє повідомляються як про окремі епілептичні ознаки або при складних часткових нападах. Фокальні напади, пов'язані з апноє, походять, в основному, від скроневої частини. Це спостереження разом із результатами інвазивного моніторингу ЕЕГ у дорослих вказує на залучення лімбічної системи до судом, ускладнених пригніченим диханням. Обструктивне апноє та зупинка дихання вже спостерігались через тонічне скорочення м'язів під час судом. Це може призвести до сильної гіпоксії та спровокувати асистолію [14].

1.2.5 Непритомність при епілепсії

Різниця між непритомністю через серцеву аритмію та судомами у пацієнтів із встановленою епілепсією залишається клінічно складною. У пацієнтів з епілепсією слід розрізняти серцево-судинну або епілептичну причину втрати свідомості та синкопи (непритомність, короткочасна втрата свідомості, обумовлена тимчасовим порушенням мозкового кровотоку) [7]. Серцево-судинний вегетативний баланс визначається медулярними рефlekсами, що викликаються активацією барорецепторів, серцевих рецепторів та хеморецепторів та впливами з боку кори головного мозку, гіпоталамуса, мигдалин та пери-аквадуктальної (біляводопровідної сірої речовини) сірої речовини. Як ми вже згадували раніше, у пацієнтів з епілептичними нападами можуть розвиватися різні серцево-судинні проблеми, аритмії, ікціальна брадикардія та тривала асистолія, спричинені епілептичними нападами у вищих центрах вегетативного контролю. Ці серцево-судинні проблеми можуть призвести до ікчальної синкопи в результаті церебральної гіперперфузії. З іншого боку, раптова втрата тону у пацієнтів з ікчальною асистолією може бути результатом ікчальної активації певних ділянок мозку, що призводить до втрати свідомості. Швидке розповсюдження ікчальних епілептичних розрядів із залученням понтієвої ретикулярної формації може призвести до втрати свідомості та клінічної непритомності [14].

1.2.6 Ішемія серця при епілепсії

Як вже зазначалося, надмірна вегетативна стимуляція може призвести до серцевих аритмій. Але повторювана вегетативна стимуляція може також призвести до структурних пошкоджень серця. Це підвищує сприйнятливість до серцевих аритмій або ішемії. У пацієнтів із раптовою смертю вже виявлено фіброз міокарда. У пацієнтів з неускладненими судомами, схоже, не спостерігається підвищення рівня тропоніну в постікталі, але ознаки ішемії на ЕКГ та підвищення рівня серцевих ферментів у хворих на епілепсію вказують на вторинне ураження серця. Деякі дослідження показують наявність підвищеного рівня BNP і СК-МВ у пацієнтів із судомами, що є першим свідченням тонкої серцевої дисфункції у хворих на епілепсію [14].

1.2.7 Варіабельність серцевого ритму (BCP) при епілепсії

Варіабельність серцевого ритму може бути використана як інструмент для відображення інформації про функціональний стан вегетативної нервової системи. BCP є дзеркалом впливу нейронів на кардіостимулятор серця як одну з важливих функцій вегетативної нервової системи. Встановлено, що знижена BCP є підвищеним ризиком смерті при гострому інфаркті міокарда та у пацієнтів з діабетичною нейропатією. Але різні захворювання супроводжуються втратою функціональності ВНС, і тому BCP може використовуватися для розшарування ризику для здоров'я [19].

Фізіологічні коливання частоти серцевих скорочень визначаються власними осциляторами на трьох різних частотах. Ці три основні частотні компоненти BCP відображають симпато-вагусний баланс

1. Респіраторна синусова аритмія (РСА) є найважливішим високочастотним генератором при 0,25 Гц. РСА визначається як високочастотна (ВЧ) спектральна складова і розглядається як маркер вагусної модуляції. РСА – це варіабельність серцевого ритму синхронно з диханням. Інтервал R – R скорочується під час вдиху і продовжується під час видиху. Це біологічне явище, яке, як вважають, позитивно впливає на газообмін завдяки оптимальному узгодженню вентиляції / перфузії з низькими витратами енергії.

2. На середній частоті 0,1 Гц хвилі Майєра є найбільш важливими. Ритм, що відповідає хвилям Майєра, визначається як низькочастотний (НЧ) компонент і розглядається як показник симпатичної активації. Цей ритм бере свій початок від барорецепторної петлі.

3. Компонент дуже низької частоти при 0,05 Гц визначається терморегуляцією в поєднанні з гуморальними факторами та іншими повільними компонентами.

Встановлено, що варіабельність серцевого ритму нижча у пацієнтів із хронічною рефрактерною епілепсією, можливо, наслідком зменшення парасимпатичного чи блукаючого нерва. Це може зробити пацієнтів більш сприйнятливими до тахікардії та фібриляції та, можливо, до раптової смерті пацієнта.

Порушення функції барорефлексу спостерігалось в дослідженні у пацієнтів з епілепсією скроневої частини. Порушення функції може бути ще однією ознакою вегетативної нестабільності у цих хворих на епілепсію та чинником, що сприяє серцевим аритміям.

Серйозні коливання частоти серцевих скорочень у постіктальній фазі були відзначені у декількох пацієнтів. Хоча вони трапляються у меншості пацієнтів, вони можуть бути потенційним фактором ризику раптової смерті для хворих на епілепсію [14].

1.2.8 Протиепілептичні препарати та ВСР

Виявилося, варіабельність серцевого ритму у пацієнтів, які отримували лікування, відрізняється від тих, що не отримували лікування. Можливо, лікування нападів запобігає згубному впливу на вегетативний контроль серця. Hallioglu та співавт. виявили суттєву різницю у дітей, які отримували лікування вальпроєвою кислотою, окскарбазепіном або фенобарбіталом, та дітей без лікування. У групі, що приймала протиепілептичні препарати, виявлено кращий рівень ВСР. Ці результати вказують на те, що пацієнти без лікування препаратами пригнічують парасимпатичну активність [20]. Але лікування також може мати негативний вплив на ВСР. Супресивний ефект карбамазепіну як на парасимпатичну, так і на симпатичну серцеві функції був виявлений у нещодавно діагностованих хворих на епілепсію. Вивчивши вегетативні параметри після припинення монотерапії, було виявлено підвищення як парасимпатичної, так і симпатичної функцій, продемонстроване спектральним аналізом ВСР [14].

1.2.9 Хронічна та рефрактерна епілепсія та ВСР

Пацієнти з тривалими та множинними нападами, схоже, схильні до хронічної дисфункції вегетативного серцевого контролю. У пацієнтів із вперше діагностованою (середній час 27 місяців) та нелікованою епілепсією різниці у варіабельності серцевого ритму не виявлено [21].

Дослідження групи добре контрольованих та групи рефрактерних пацієнтів за допомогою низки автономних тестів показали, що у групі хворих на рефрактерну епілепсію виявлено більш високий вазомоторний тонус, вищий симпатичний тонус, нижчий парасимпатичний тонус та реактивність. Спостережувана дисавтономія може бути фактором, що спричиняє раптову смерть пацієнта. Інші

дослідження продемонстрували змінений серцево-вагінальний контроль у пацієнтів з хронічною епілепсією. В них використовувались прості нейрофізіологічні тести вегетативної нервової системи, Вальсальву, тест нахилу, інтервал RR при нормальному та глибокому диханні та провідність сурального нерва, щоб показати хронічний ефект епілепсії на автономну нервову систему. В деяких дослідженнях використовувались вимірювання ЧСС та артеріального тиску у стані спокою після Вальсальви та постуральної зміни. Вегетативна дисфункція була виявлена у 56,3% пацієнтів з хронічною рефрактерною епілепсією порівняно з контрольною групою. У їх дослідженні дисфункція вегетативної системи була більш важкою, якщо епілепсія тривала довше [14].

1.2.10 Стимуляція блукаючого нерва та VCP

Блукаючий нерв складається на 80% з аферентних і 20% з еферентних волокон. Блукаючі еференти беруть початок у ядрі язикоглоткового нерва та тильного рухового ядра блукаючого тіла. Клітинні тіла в ядрі блукаючого тіла направляють спеціальні вісцеральні еферентні волокна до поперечно-смугастих м'язових волокон піднебіння, глотки, гортані та стравоходу. Клітинні тіла в тильному руховому ядрі направляють загальні еференти до серця, легенів та шлунково-кишкового тракту. Аферентні волокна зароджуються в кінцевих органах: серці, легенях та шлунково-кишковому тракті. Ці клітини проєктують аксони на одиночні ділянки ядерного тракту, які потім проєктують на гіпоталамус, амігдал, спинний рафе і таламус. Стимуляція блукаючого нерва виробляє викликані потенціали, що реєструються з кори головного мозку, гіпокампа, таламуса та мозочка. Більшість серцево-вагінальних волокон проходять через правий блукаючий нерв, тому стимуляція лівого блукаючого нерва при лікуванні епілепсії є кращою, щоб уникнути потенційних шкідливих наслідків для серцевого

ритму. Ці структури, в свою чергу, синапсують по корі головного мозку і мають інгібуючий ефект [14].

Тривалий час вважалося, що стимуляція блукаючого нерва ВНС не впливає на серцеву дію. Навпаки, Frei та Osorio [22] показали, що стимуляція лівого блукаючого нерва має комплексний вплив на миттєву частоту серцевих скорочень та варіабельність серцевого ритму з великою індивідуальною мінливістю. Вони виявили різні серцеві хронотропні ефекти, або брадикардію, або тахікардію, з наступною брадикардією під час стимуляції. Встановлено, що ВСР збільшується або зменшується. Недавня робота Стемпера та Девінського [23] показала, що ВНС впливає як на симпатичну, так і на парасимпатичну серцеву регуляцію. Варіабельність спостережуваних реакцій у пацієнтів, які отримували ВНС, ілюструє взаємодію різної аферентної інформації та центральних впливів.

1.3 Висновок до розділу 1

Отже, з'являється все більше доказів важливості участі центральної вегетативної нервової системи у хворих на епілепсію.

Короткочасне зміна серцевих функцій у пацієнтів із судомами спричинена нападами центральних автономних центрів управління до судомної діяльності. Завдяки специфічній для півкулі локалізації цих центрів, визначення виду епілепсії може дати інформацію про латералізацію нападу. Натомість вегетативні симптоми в семіології нападів можуть дати інформацію про локалізацію та латералізацію важливих вегетативних центрів у центральній нервовій системі. Гострі зміни серцевої функції під час судом включають тахікардію, брадикардію аж до іктальної асистолії та більш тонкі порушення провідності. Патофізіологія синкопи у хворих на епілепсію залишається складною. Втрата свідомості може бути наслідком серцево-судинних ускладнень або нападу понтієвої ретикулярної формації до поширення судом. Повторна вегетативна стимуляція може призвести до

структурних пошкоджень серця. Ішемію серця, а також фіброз міокарда вже виявлено у хворих на епілепсію. Раптова смерть пацієнтів залежить від багатьох факторів. Ідентифіковано різні патофізіологічні причини: гострі серцево-судинні зміни під час судом, тахіаритмії, брадиаритмії та іквальна асистолія, нейрогенний набряк легень та респіраторні ускладнення з центральним та обструктивним апное. Окрім цих причин, хронічна епілепсія, наркотики та генетика, здається, є важливими чинниками, що схильні до розвитку пацієнтів з епілепсією.

2 МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ТА ПЕРЕДБАЧЕННЯ ЕПІЛЕПТИЧНОГО НАПАДУ НА ОСНОВІ ДАНИХ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАМИ

Епілепсія часто асоціюється з модифікаціями вегетативної нервової системи, які зазвичай передують нападам, що тривають кілька хвилин. Тому існує великий інтерес у виявленні цих модифікацій заздалегідь, щоб запобігти небезпечному ефекту та втрутитися в ситуацію. Крім того, ці зміни можуть бути фактором ризику для хворих на епілепсію та можуть збільшити ймовірність смерті. Зокрема, вегетативні зміни, пов'язані з судомами, сильно залежать від типу нападу, локалізації та латералізації [2].

Варіабельність серцевого ритму (BCR) відображає регуляцію серцевої діяльності та тону вегетативної нервової системи. Раннє виявлення епілептичних нападів може сприяти застосуванню нових методів лікування. Попередні дослідження повідомляли, що аналіз активності електрокардіограми (ЕКГ) може бути корисним для прогнозування епілептичних нападів. Деякі дослідження аналізували параметри варіабельності серцевого ритму та статистично порівнювали ці показники при преіктальних та міжіктальних станах та виявили суттєві модифікації цих ознак під час преіктального стану, головним чином вказуючи на вищу симпатичну активність [24, 25, 26]. Аналіз BCR заснований на вимірюванні часових інтервалів між послідовними комплексами QRS, які відображають регуляцію частоти серцевих скорочень за допомогою ВНС через її симпатичний та парасимпатичний механізми контролю. Це означає, що аналіз BCR може бути використаний для отримання непрямих підказок про діяльність нервової системи. ЕКГ-сигнали набагато легше доступні, ніж електроенцефалографічні сигнали (ЕЕГ), і можуть бути надійно зареєстровані за допомогою неінвазивних засобів (наприклад, браслетів або наліпних електродів). ЕКГ-сигнал також менш складний, і може бути інтерпретований з більш обмеженими обчислювальними ресурсами. Таким чином, ЕКГ-сигнали використовуються для виявлення та прогнозування судом, пов'язаних із встановленими нападами [2].

2.1 Параметри ВСР

Протягом останнього десятиліття дослідники запропонували кілька аналізів та заходів для оцінки ВСР. Методи базувались на лінійному та нелінійному аналізі в часовій та частотній областях [3].

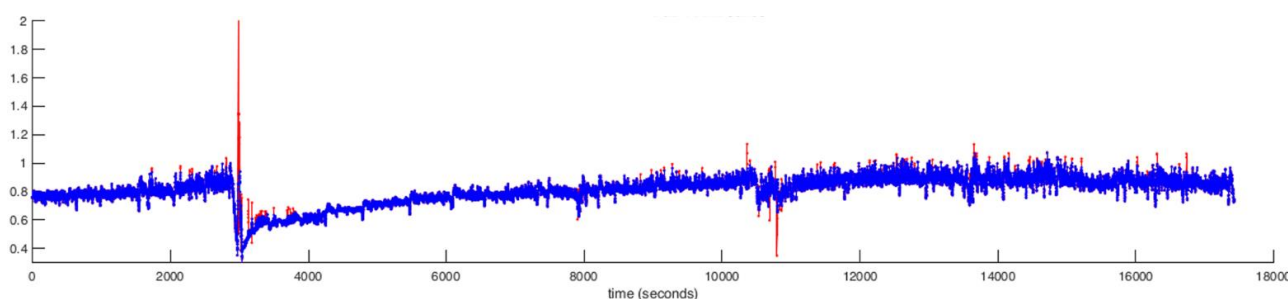
2.1.1 Параметри часової області

Заходи часової області включають основні параметри, такі як середній інтервал RR.

Вегетативна нервова система контролює серцевий ритм через синусовий вузол передсердь. Серія інтервалів RR містить численні значення, які не мають синусового походження. Ці значення можуть бути пов'язані із серцебиттям несинусового походження (екстрасистолія) або через помилки в розпізнаванні комплексу QRS (помилкові спрацьовування, помилкові негативні результати). Тому можливе застосування алгоритму розпізнавання та корекції несинусоїдальних ударів для отримання серії RR, яка містить лише варіації, обумовлені синусовим вузлом, і таким чином відображає активність ВНС. Алгоритм складається з двох етапів:

алгоритм скінченного стану, заснований на простих правилах, отриманих з апріорних знань і спрямованих на ідентифікацію та виправлення значень, що відхиляються. Алгоритм переміщує, видаляє або вставляє QRS та їх значення в ряд інтервалів RR. Вставлені значення дорівнюють тим, які очікуються на основі апріорних знань. Наприклад, у випадку тривалого інтервалу RR, який набагато перевищує очікуване значення (через серцеву паузу, інтервал відсутності або ряд помилкових негативів розпізнавача).

адаптивний оптимальний фільтр у передбачувальній формі автоматично ініціалізується на початковому діапазоні серії. Фільтр використовує лінійну комбінацію попередніх значень RR для оцінки поточного значення. Якщо помилка передбачення менше порогової, приймається поточне значення, а коефіцієнти фільтра оновлюються, інакше поточне значення замінюється тим, яке передбачається фільтром. Ця проста логіка прийняття рішень робиться надійною за допомогою елементів керування та критеріїв, таких як часткове оновлення коефіцієнтів та корекція прогнозованого у напрямку поточного значення RR. На рис.2.1 показана серія RR пацієнта до та після корекції [2].



Червона лінія представляє ряд перед корекцією, а синя лінія - ряд після застосування алгоритмів корекції.

Рисунок 2.1 – Зображення послідовності RR інтервалів до та після корекції

Параметри у часовій області, бувають такими:

SDNN (мс): стандартне відхилення всіх нормальних інтервалів RR (SDNN). Цей параметр надає інформацію про всі компоненти, що сприяють BCP, і він дуже залежить від загального часу, який використовується для аналізу BCP. У пацієнтів з епілепсією SDNN має нижче значення, ніж у здорових суб'єктів, що пов'язано зі зниженою парасимпатичною активністю у хворих на епілепсію.

RMSSD (мс): Середній квадрат суми квадратичних різниць послідовних нормальних інтервалів RR (RMSSD). Цей параметр відображає парасимпатичну активність, яка, як очікується, знижена у пацієнтів з епілепсією.

MeanNN: середнє значення інтервалів RR.

NN50: кількість пар сусідніх RRI, різниця яких перевищує 50 мс.

PNN50: значення NN50, поділене на загальну кількість інтервалів N-N (R-R).

VAR: дисперсія інтервалів RR.

SD1: стандартне відхилення проекції сюжету Пуанкаре на лінію, перпендикулярну до лінії тотожності, що є мірою короточасної мінливості.

SD2: стандартне відхилення проекції сюжету Пуанкаре на лінію тотожності, що є мірою довготривалої мінливості.

2.1.2 Параметри у частотній області

BCP містить різні частотні складові, які надають інформацію про симпатичну та парасимпатичну активність. Внески різних частот у загальну мінливість RR зазвичай розділяють за допомогою аналізу спектральної щільності потужності (PSD) на основі швидкого перетворення Фур'є [3]. GSTFT – це узагальнення короточасного перетворення Фур'є (STFT), в якому ширина вікна аналізу не є постійною і змінюється з частотою відповідно до визначеної користувачем функції. Таким чином, роздільна здатність у часі (або відповідна роздільна здатність по частоті) є загальною функцією частоти, яку користувач може визначити відповідно до характеристик сигналу та до конкретної мети аналізу скатерограми Лоренца [27].

Дві основні смуги спектра, що складали спектр сигналу, такі:

НЧ: PSD низькочастотного діапазону з компонентами в діапазоні від 0,04 до 0,15 Гц. Компонент НЧ значною мірою пов'язаний із симпатичною активністю, але також може бути модифікований активністю блукаючого нерва. Більшість авторів вважають НЧ мірою симпатичної активності.

ВЧ: PSD високочастотного діапазону з компонентами в діапазоні від 0,15 до 0,4 Гц. ВЧ-компонент вважається мірою парасимпатичної активності.

НЧ / ВЧ: відношення НЧ до ВЧ, яке пов'язане із симпати-парасимпатичним балансом ВНС.

2.1.3 Нелінійні параметри

Сигнал ВСР має нелінійний характер, і використання лінійних методів може не дозволити ідентифікувати епілептичні закономірності ВСР. Тому нелінійні методи все частіше використовуються для аналізу сигналів ВСР. Нелінійні параметри бувають:

SampEn: Зразок ентропії (SampEn) є параметром ентропії, розрахунок якого дозволяє кількісно визначити регулярність і складність часових рядів. У пацієнтів з епілепсією помітні відмінності в ентропії спостерігались між іктальним та міжіктальним періодами. Ентропія зменшується під час іктальної фази, ймовірно, пов'язано з посиленням симпатичної активності.

Графік Лоренца: Графік Лоренца - це нелінійна динамічна техніка, яка може бути використана для позначення коливань часових рядів інтервалу RR. Цей метод включає побудову графіку кожного інтервалу RR (n) щодо наступного інтервалу RR (n + 1). На отриманій діаграмі довжина поперечної осі (T) відображає мінливість частоти серцевих скорочень, яка пов'язана з домінуванням парасимпатичної системи. Довжина поздовжньої осі (L) відображає загальну поведінку сигналу ВСР через вплив обох систем, симпатичної та парасимпатичної. Заходи, виведені з цього сюжету, такі:

CSI: Кардіосимпатичний індекс (CSI) обчислюється наступним чином:

$$CSI = \frac{L}{T} \text{ або } CSI = \frac{SD2}{SD1}. \quad (2.1)$$

CVI: серцево-вагусний індекс (CVI) обчислюється наступним чином:

$$CVI = \log [L \times T] \text{ або } CVI = \log [SD1 \times SD2]. \quad (2.2)$$

Вважається, що ці показники забезпечують додаткову інформацію про внесок парасимпатичного та симпатичного рівня у параметри ВСР на основі лише спектрального аналізу.

Скатерограми Лоренца широко використовувались при аналізі ВСР різних груп захворювань. У пацієнтів з епілепсією спостерігається зменшення варіабельності в іктальний період як якісно, спостерігаючи графік Лоренца, так і кількісно, що відображається великими значеннями CSI [3].

CoSEn: коефіцієнт ентропії вибірки, який був спеціально розроблений для дуже коротких часових рядів інтервалу RR;

KFD: Фрактальний вимір Каца [2].

Графіки рецидивів (RP), запропоновані Екманном та співавт [28], розкриває всі часи, коли траєкторія фазового простору динамічної системи відвідує приблизно одну і ту ж область у фазовому просторі. Це візуалізація квадратної матриці, в якій елементи відповідають тим моментам, коли повторюється стан динамічної системи.

RP базується на наступній матриці $N \times N$:

$$R_{i,j} = \Theta(\varepsilon - \|x_i - x_j\|) \quad i, j = 1, \dots, N, \quad (2.3)$$

де N - кількість станів x_i ;

ε - заздалегідь визначена відсічна відстань;

$\| \cdot \|$ - норма (наприклад, норма Евкліда);

а $\Theta(\cdot)$ - функція Хевісайда.

Відсічна відстань ε визначає сферу з центром у x_i , якщо x_j потрапляє в цю сферу, тобто стан близький до x_i , тоді $R_{i,j} = 1$; інакше $R_{i,j} = 0$. Бінарні значення $R_{i,j}$ можна візуалізувати на графіку за допомогою чорного (1) та білого (0).

RQA - це методика аналізу RP, яка кількісно визначає щільність точок повторення, а також гістограми довжин діагональних та вертикальних ліній в графіку рецидиву [29]. Особливості, вилучені за допомогою RQA:

Рівень повторюваності (% REC): кількісно визначає відсоток повторних балів і обчислюється як:

$$\%REC = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N R_{i,j}. \quad (2.4)$$

Чим періодичніша динаміка сигналу, тим вище значення REC.

Детермінізм (% DET): відношення точок повторення на діагональних структурах до всіх точок повторення, обчислене як:

$$\%DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N IP(l)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}}, \quad (2.5)$$

де $P(l)$ - кількість діагональних структур, довжина яких l ;

l_{min} - поріг, який виключає діагональні лінії, утворені тангенціальним рухом траєкторії фазового простору.

Процеси із стохастичною поведінкою спричиняють відсутність або дуже короткі діагоналі, тоді як детерміновані процеси спричиняють довші діагоналі та менш поодинокі, ізольовані точки повторення.

LMAX: довжина найдовшого відрізка діагональної лінії в RP, виключаючи основну діагональну лінію. Чим коротший LMAX, тим хаотичніший (менш стабільний) сигнал.

Ламінарність (LAM): відношення точок повторення на вертикальних конструкціях до всіх точок повторення, обчислене як:

$$LAM = \frac{\sum_{\vartheta=\vartheta_{min}}^N \vartheta \cdot P(\vartheta)}{\sum_{i,j}^N R_{i,j}}, \quad (2.6)$$

де $P(\vartheta)$ - кількість вертикальних структур, довжина яких ϑ .

LAM зменшується, якщо RP складається з більше одиночних точок повторення, ніж вертикальних конструкцій.

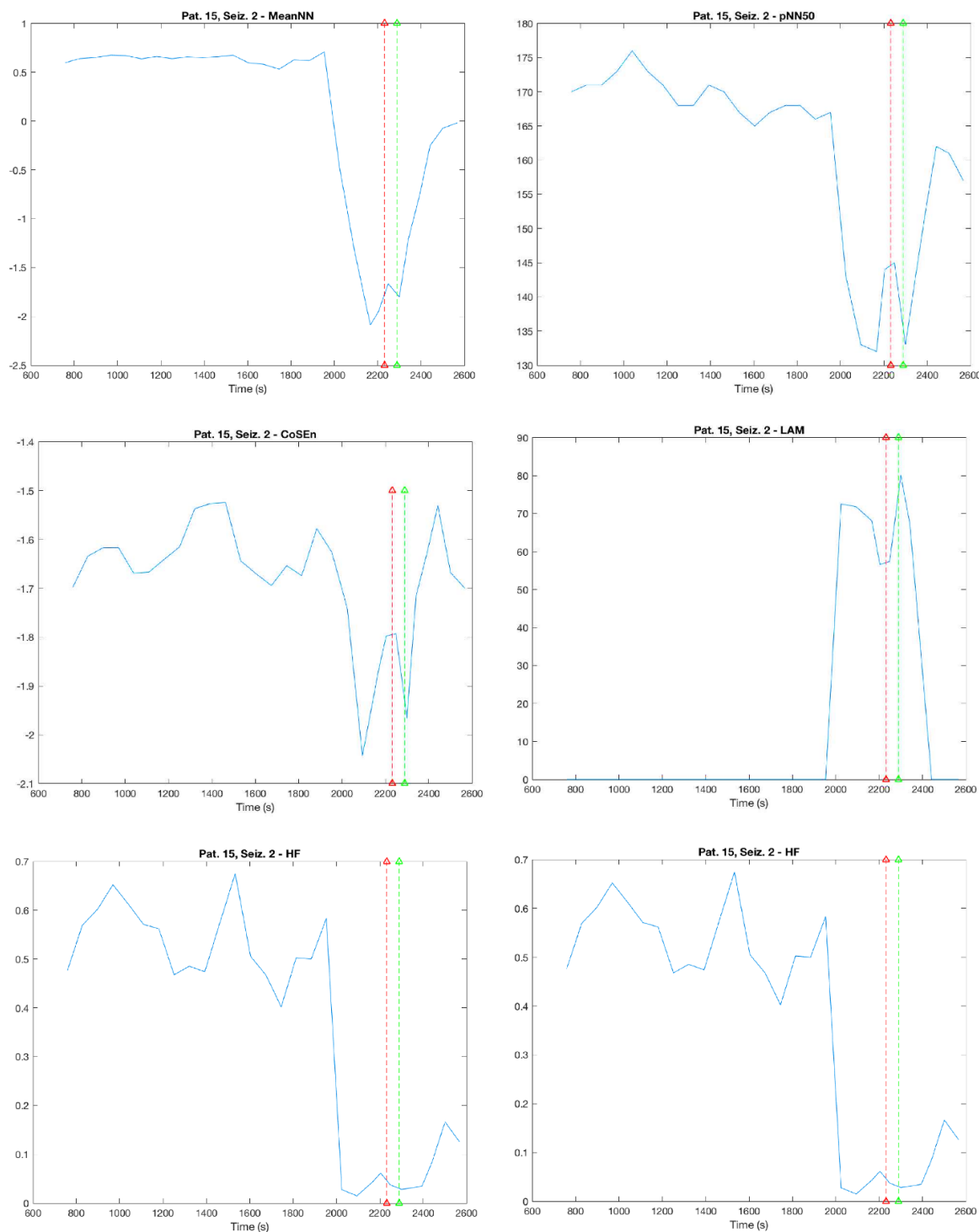
Час захоплення (TT): середня довжина вертикальних лінійних структур, обчислена як:

$$TT = \frac{\sum_{\vartheta=\vartheta_{min}}^N \vartheta \cdot P(\vartheta)}{\sum_{i,j}^N P(\vartheta)}. \quad (2.7)$$

TT оцінює середній час, протягом якого система буде перебувати у певному стані, або скільки часу стан буде затриманий.

2.2 Приклади графіків для параметрів вилучених з ЕКГ-сигналу

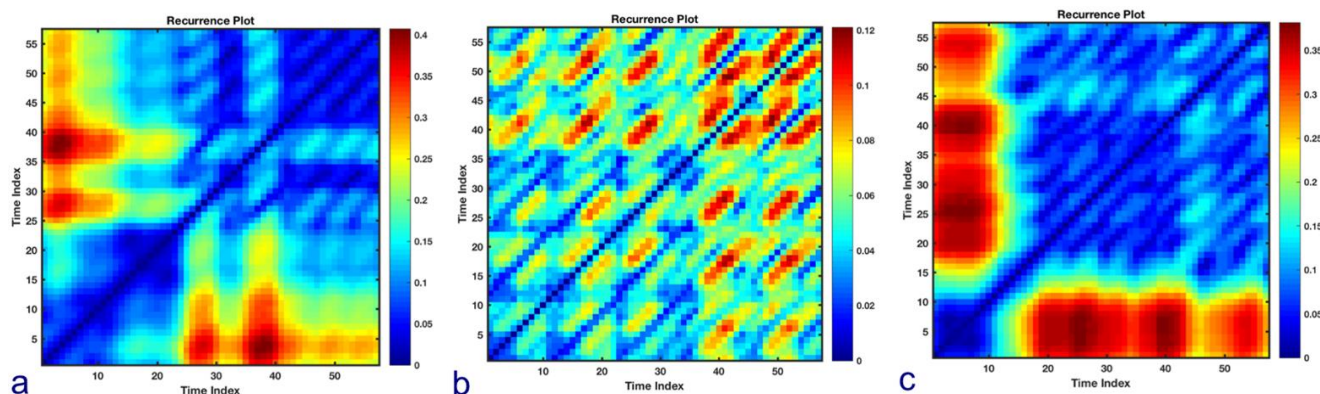
На рис. 2.2 показаний приклад динаміки найбільш часто обраних ознак для одного нападу у пацієнта. Сигнали відображаються від 25 хвилин до початку нападу і до 5 хвилин після закінчення нападу. Можна помітити, що середні значення NN, pNN50, CoSEn і ВЧ зменшуються від преіктальної до іктальної фази, тоді як LAM і НЧ / ВЧ зростають [2].



Зображення відображає динаміку особливостей з найбільш дискримінантною силою для преіктального та міжіктального станів відповідно до поетапного регресійного аналізу. Кожна панель представляє динамічні зміни одного конкретного параметра ВСР від 25 хвилин до початку нападу та до 5 хвилин після закінчення нападу. Початок нападу та кінець нападу представлені вертикальними червоними та зеленими лініями відповідно, де а) середнє значення NN, б) pNN50, в) CosEn: коефіцієнт ентропії зразка, г) LAM: ламінарність, е) HF: висока частота, ф) LF / HF: співвідношення між низькою та високою частотами.

Рисунок 2.2 – Динаміка найбільш дискримінантних ознак

Часові тенденції сюжетів рецидивів показали, що модифікація зовнішнього вигляду під час прогресування судом ставала більш регулярною та впорядкованою в доіктальних фазах порівняно з міжіктальною та постіктальною фазами дивитись рис. 2.3.



Приклади графіків рецидивів (RP) інтервалів RR траєкторії фазового простору для пацієнта, де (a) RP під час інтеріктальна фази (60 хвилин від нападу); (b) RP протягом преіктальної фази та (c) RP протягом постіктальної фази.

Рисунок 2.3 – Тенденція рецидивів ділянок

Можна помітити, що RP преіктальної фази представляє більш регулярні шаблони та довгі діагональні лінії, тоді як RP інтеріктальної більш дезорганізований, з коротшими діагональними лініями, отже, нижчий детермінізм. У графіках рецидивів відстань до наступної точки повторення позначено кольором.

2.3 Висновок до розділу 2

Загалом описані методи та графіки свідчать про суттєві зміни ВНС принаймні за 15 хв до судом. Таким чином, запропоновані параметри можуть допомогти у прогнозуванні судом заздалегідь, щоб запобігти негативним наслідкам та втрутитися. Однак існує досить велика варіабельність між пацієнтами та пацієнтами в межах вегетативної відповіді, пов'язаної з судомами, і, отже, підхід,

повинен бути пристосований для конкретного пацієнта, або навіть специфічний для судом, а не універсальною системою, повинні бути прийняті та реалізовані заходи для індивідуальної системи сигналізації.

3 ПРАКТИЧНА ЧАСТИНА

В практичній частині дипломної роботи досліджено методологію передбачення епілептичного нападу. Для цього використовувалося програмне забезпечення Matlab та інтернет-ресурс <https://physionet.org>.

3.1 База даних

База сигналів, яка використовувалась в роботі, була узята з інтернет-ресурсу <https://physionet.org>, зібрана підрозділом неврології та нейрофізіології Університету Сієни, Італія. Дані містять записи церебральної (ЕЕГ) активності патологічних суб'єктів, отриманих за допомогою ЕЕГ-відеосигналу голови із частотою дискретизації 512 Гц, з електродами, розташованими за міжнародною системою 10–20. Записи також містять сигнали ЕКГ. Дані були отримані з використанням підсилювачів EB Neuro та Natus Quantum LTM та багаторазових срібних / золотих електродів. Пацієнтів просили якомога більше залишатися в ліжку, або спати, або не спати. Клінічні та електрофізіологічні дані кожного пацієнта були ретельно переглянуті спеціалістами-клініцистами, які проводили діагностику епілепсії та класифікацію судом за критеріями Міжнародної ліги проти епілепсії. Етичний комітет Університету Сієни схвалив дані відповідно до Гельсінкської декларації. Під час прийому в клініки кожен пацієнт підписав письмову інформовану згоду, в якій погоджується на реєстрацію відео та використання даних для можливого наукового розголошення.

Анонімні дані 14 пацієнтів, 9 чоловіків (у віці 36–71 роки) та 5 жінок (у віці 20–58 років), є у вільному доступі. База даних, складається з 14 папок, що містять записи у Європейському форматі даних хворих на епілепсію. Кожна папка посилається на конкретну тему, включаючи від 1 до 5 файлів даних максимальним

розміром 2,11 ГБ кожен, і текстовий файл, що містить частоту дискретизації даних 512 Гц, список електродів, розміщених на шкірі голови, з яких надходять сигнали ЕЕГ, час нападу, час початку та закінчення реєстрації сигналів, а також час початку та закінчення кожного нападу [4].

Для дослідження ЕКГ- та ЕЕГ-сигнали було обрано сигнали пацієнтів, у яких під час запису відбувся напад і лікар зазначив точний час початку і завершення приступу, їх нарізано на декілька відрізків по 30 секунд кожний і розсортовано їх на три класи – 1) стан спокою, 2) перед нападом, 3) сам напад. Для використання ЕЕГ-сигналів роботі залучено найбільш інформативні канали з максимальною чутливістю, а саме: T_3 , T_4 , F_7 , F_8 , F_{p1} , F_{p2} .

3.2 Методологія

Запропонована методика пояснюється графічно на рис. 3.1. На кожному відрізку сигналу обчислюються параметри. Ці параметри класифікуються за допомогою класифікаторів. У наступному розділі пояснюється кожен із етапів, що використовуються в методології.

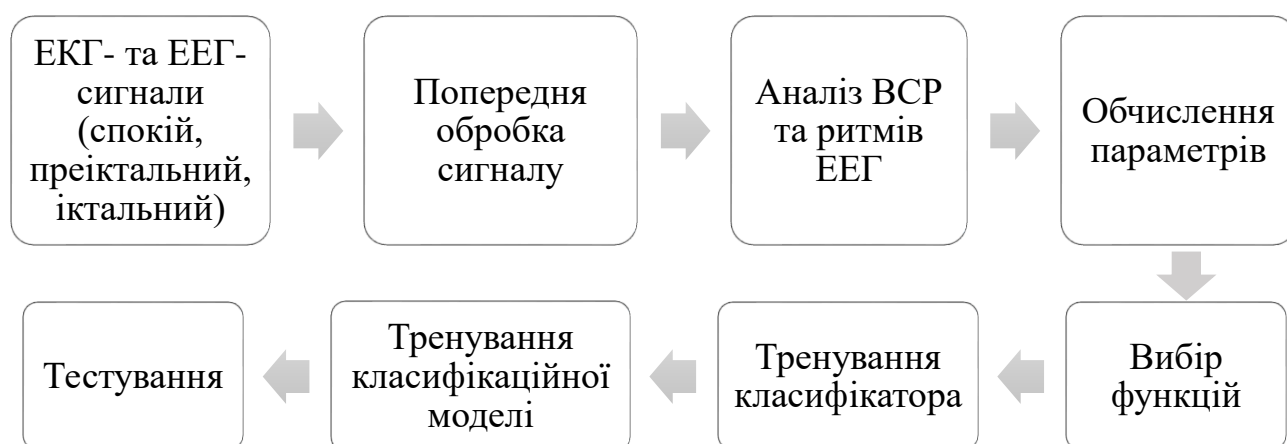


Рисунок 3.1 – Запропонована методологія

3.2.1 Попередня обробка сигналу

Під попередньою обробкою сигналу в даній роботі мається на увазі фільтрація сигналу від шумів, таких, наприклад, як мережа та дихання. ФНЧ з частотою зрізу 40 Гц буде достатньо для ЕЕГ, адже корисний сигнал і ритми мають частоти до 40 Гц. Для фільтрації і згладжування ЕКГ використовувався вейвлет-аналіз. До теперішнього часу вейвлети застосовувалися для аналізу кардіосигналів недостатньо широко. Слід зазначити, що перевага вейвлет-аналізу полягає в можливості вивчення високочастотної складової сигналу, а також в можливості видалення шуму, стиснення і згладжування кардіосигналу.

Вейвлети (wavelets) – узагальнена назва особливих функцій, що мають вигляд коротких хвильових пакетів з нульовим інтегральним значенням і з тією чи іншою, часом дуже складною, формою, локалізованих на осі незалежної змінної і здатні х до зрушення по ній і масштабування (стиснення або розтягування) [31].

Проаналізувавши ЕКГ-сигнал декількома варіантами вейвлет розкладу, було вирішено зупинитися на вейвлеті Сімлет (sym5) шостого рівня, дивитись рис 3.2.

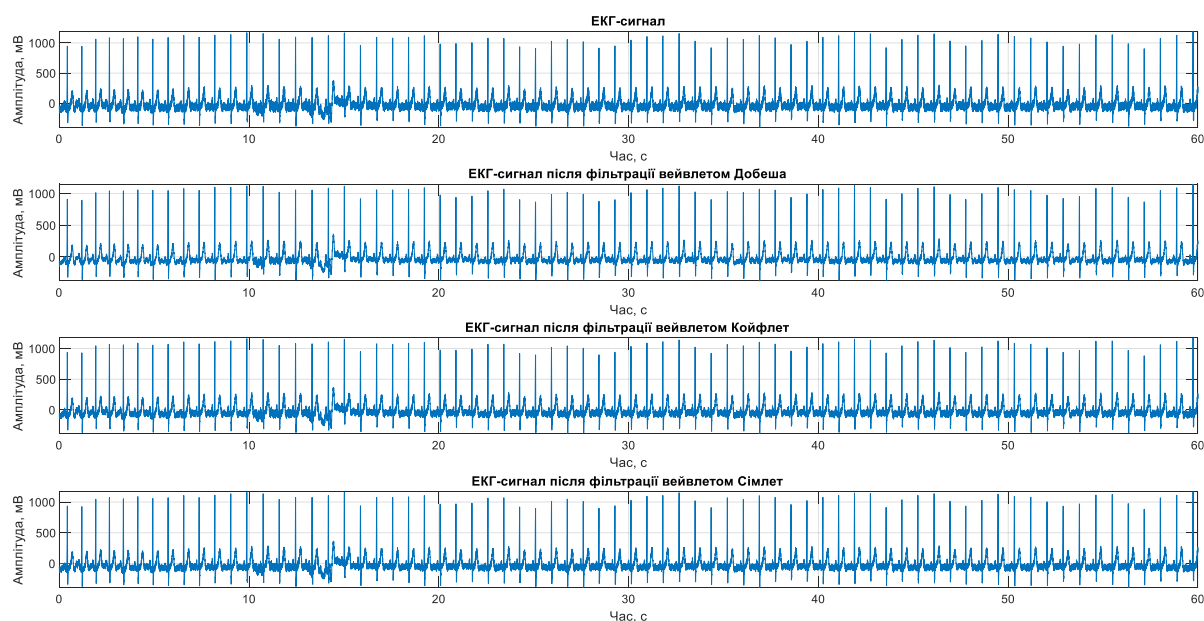


Рисунок 3.2 – Порівняння різних типів вейвлетів для аналізу ЕКГ-сигналу довжиною 1 хвилина

3.2.2 Аналіз варіабельності серцевого ритму та ритмів ЕЕГ

ЕЕГ складається з коливань різної частоти і амплітуди. За виразністю коливань тієї чи іншої частоти у різних фізіологічних станах на початку історії методу ЕЕГ було виділено кілька основних фізіологічних частотних діапазонів – ритмів. В таблиці 3.1 представлені ритми мозку, на які було розкладено ЕЕГ-сигнал [7].

Таблиця 3.1 - Ритми мозку

Діапазон	Частота	Фізіологічні властивості
дельта	до 4 Гц	коливання амплітудою 20-30 мкВ можуть зустрічатися у ЕЕГ здорової притомної людини; наявність коливань більш високої амплітуди (40-300 мкВ) у ЕЕГ притомної людини є патологічною ознакою (мозкові пухлини)
тета	4-7 Гц	коливання амплітудою до 40 мкВ можуть зустрічатися у ЕЕГ здорової притомної людини, зростання їх частки є ознакою емоційної активації та інших типів мозкової активності; наявність тета-коливань у більших кількостях пов'язана із патологічними станами або ж зміненими станами свідомості (сон, медитація та ін.)
альфа	8-13 Гц	синусоїдальні коливання амплітудою до 100 мкВ, амплітуда яких зростає у лобно-потиличному напрямку, є найбільш вираженим у ЕЕГ здорової притомної людини із закритими очима, у формі вираженого ритму реєструється у 80-90 % людей, пригнічується при відкриванні очей, переході до активної діяльності, аналізу інформації

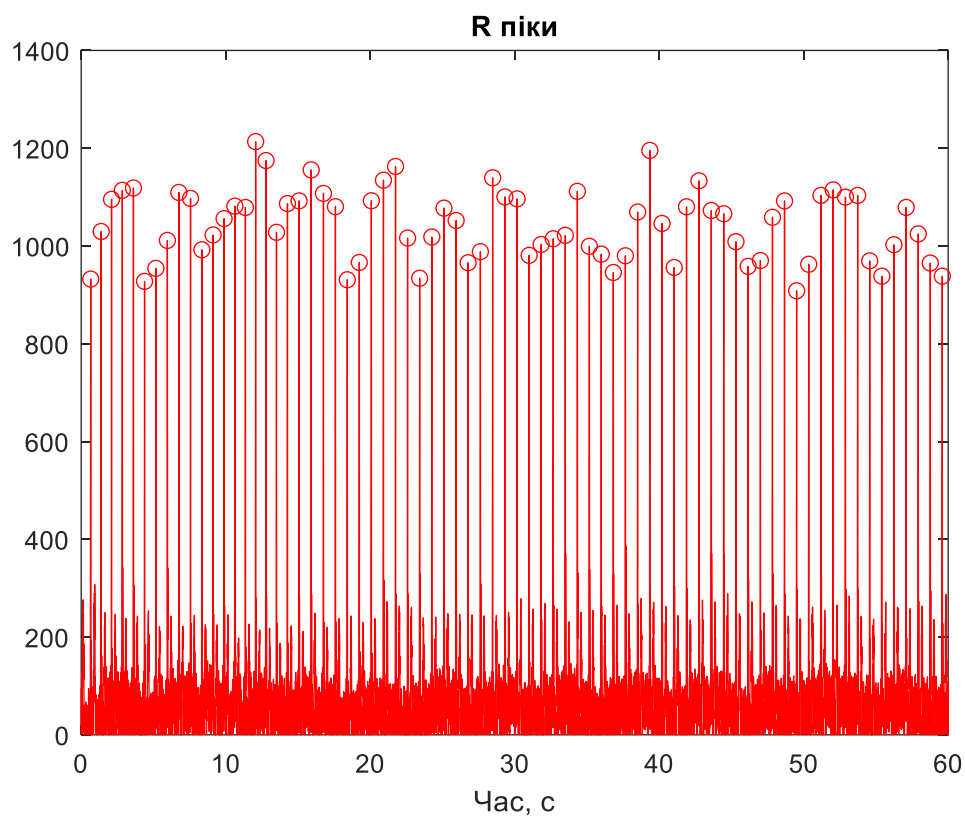
Продовження таблиці 3.1

бета	13-40 Гц	коливання амплітудою 5-30 мкВ, наявність яких у ЕЕГ пов'язана із активним функціональним станом мозку, зростання рівня активації головного мозку здебільшого супроводжується зменшенням частки альфа-коливань і зростанням частки бета-коливань; наявність вираженого бета-ритму з амплітудою вище 40 мкВ є патологічною ознакою
гамма	вище 30-40 Гц	коливання амплітудою до 10 мкВ, вважається ознакою когнітивних процесів і свідомості; наявність коливань цього діапазону амплітудою вище 15 мкВ є патологічною ознакою

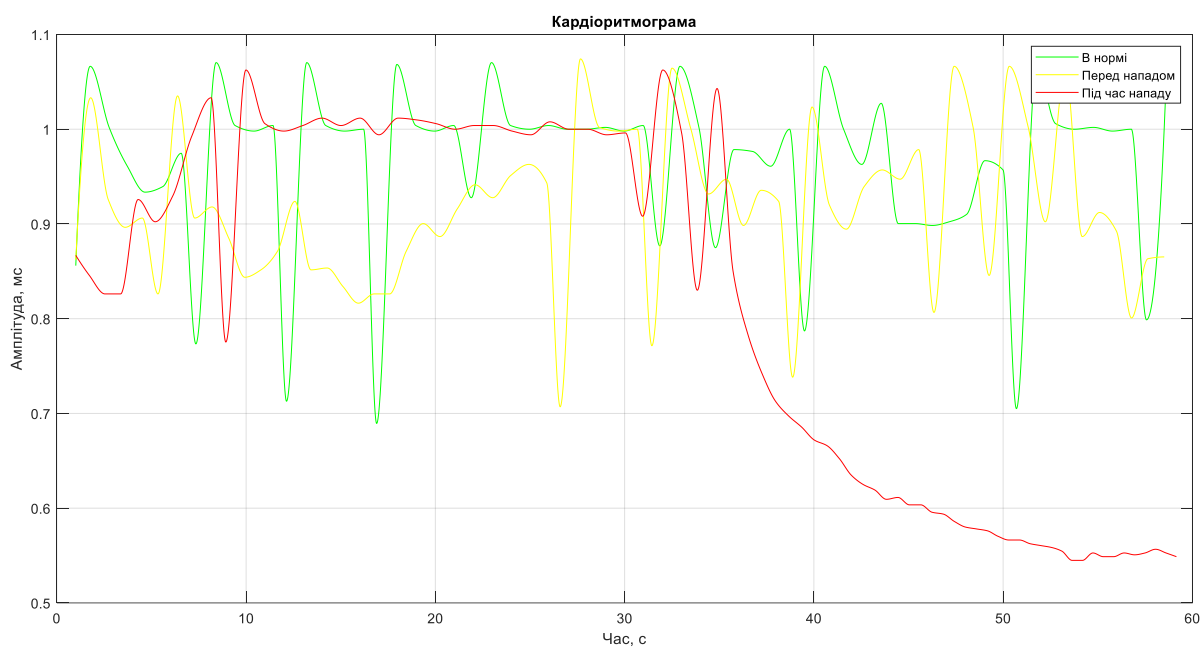
Варіабельність ритму серця (BCR) – це явище зміни інтервалів між послідовними серцевими скороченнями з часом. Для дослідження цього явища спочатку визначають моменти часу скорочень серця. Для цього можна використовувати сигнали ЕКГ, фотоплетизмограми, реограми та ін.

Після знаходження моментів ударів серця, розраховують величини інтервалів часу між сусідніми ударами та будують залежність цих інтервалів від часу – кардіоритмограму.

Після фільтрації до ЕКГ-сигналу було застосовано внутрішні функції програмного забезпечення Matlab для отримання R піків, дивитись рис.3.3. Отримавши RR інтервали, було побудовано кардіоритмограму та інтерпольовано її, дивитись рис. 3.4 та рис. 3.5, та було вирішено перейти до обчислення параметрів BCR.



Рисунки 3.3 та 3.4 – Детектування R піків



Рисунки 3.3 та 3.4 – RR інтервали одного з пацієнтів нормального, преіктального та іктального станів зображено зеленим, жовтим та червоним кольором відповідно

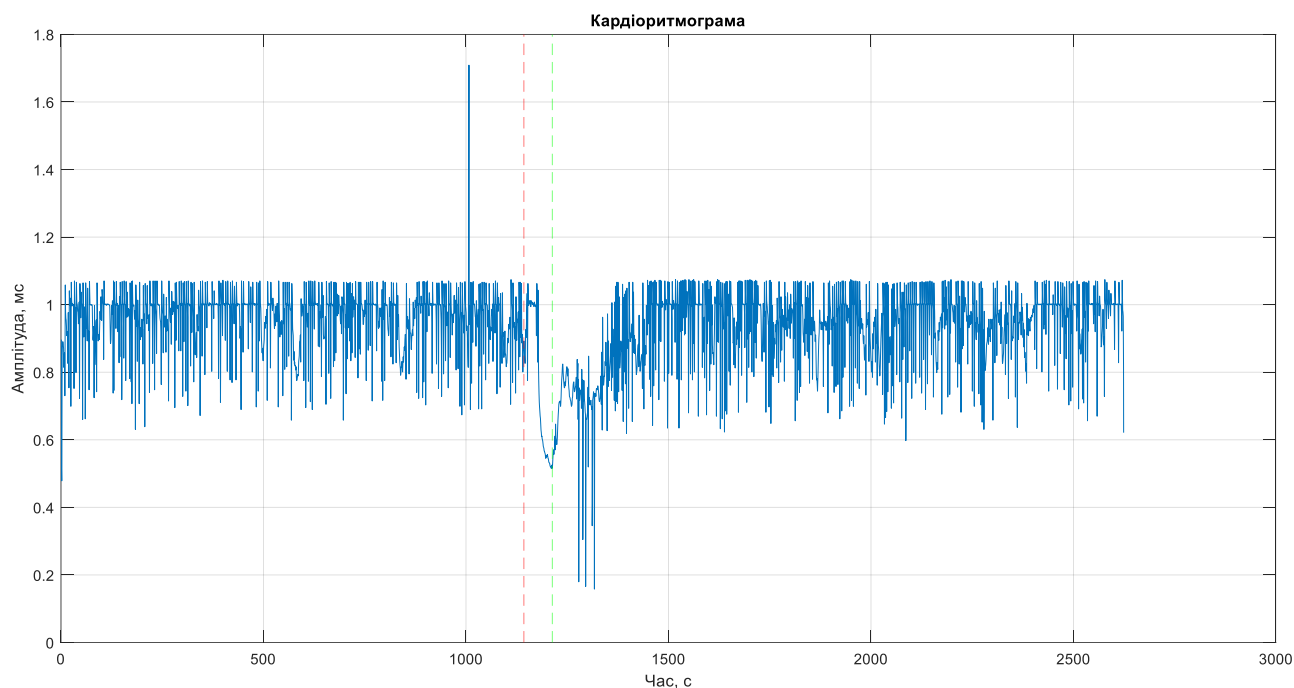


Рисунок 3.5 – Кардіоритмограма одного з пацієнтів. Початок та кінець нападу позначено червоною та зеленою вертикальними лініями відповідно

3.2.3 Обчислення параметрів

На кожному з окремих діапазонів ритмів проаналізовано деякі параметри для ЕЕГ-сигналу взяті з бакалаврської дипломної роботи, а саме: такі нелінійні ознаки: енергія сигналу, фрактальна розмірність сигналу, показник Херста; та побудовано зміну цих параметрів, дивитись рис.3.6. Також розраховано параметри за різних станів пацієнта: нормального, преіктального та іктального, і занесено до таблиці 3.2.

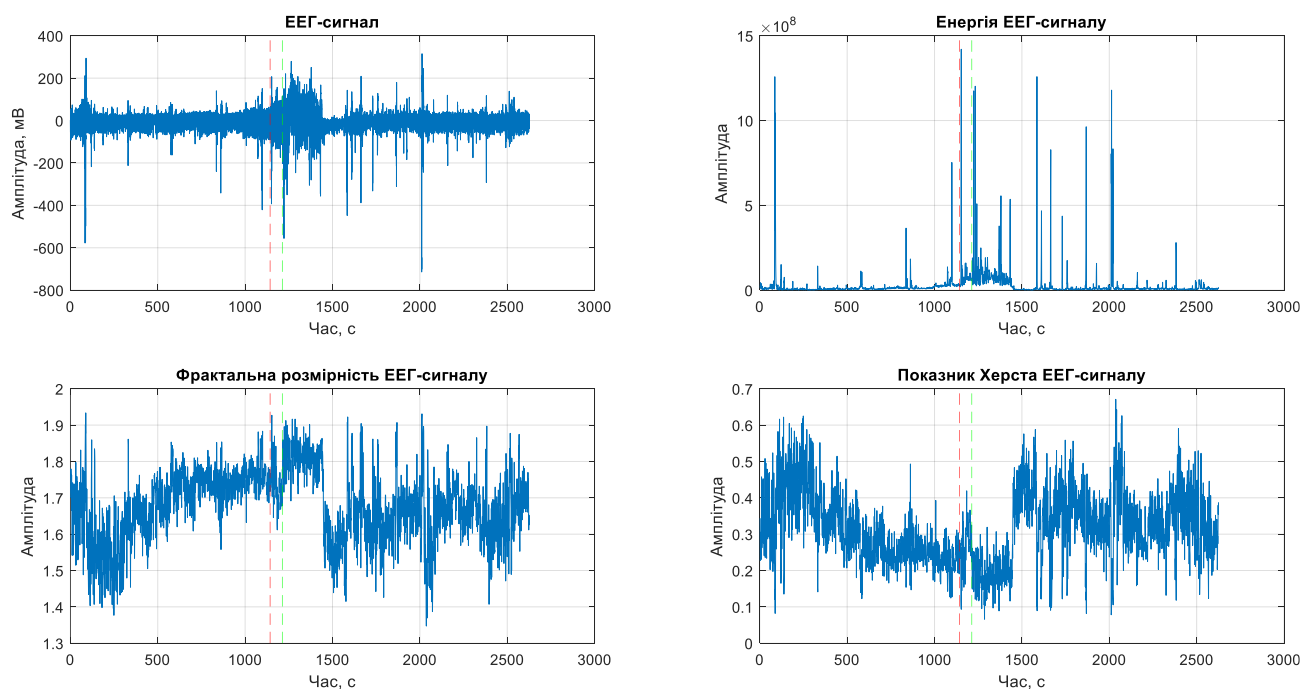


Рисунок 3.6 – Зміна параметрів ЕЕГ-сигналу одного з пацієнтів. Початок та кінець нападу позначено червоною та зеленою вертикальними лініями відповідно

Таблиця 3.2 – Параметри вилучені з ЕЕГ за різних станів одного з пацієнтів

Параметр	Нормальний	Преіктальний	Іктальний	Загальний
Енергія альфа-ритму	0,6479	0,8457	2,2124	0,1152
Енергія бета-ритму	2,5771	6,0771	8,1982	0,5868
Енергія гама-ритму	0,9003	2,4856	3,2649	0,2271
Енергія дельта-ритму	2,1702	2,7840	5,3731	0,4824
Енергія тета-ритму	0,9995	1,2413	2,9545	0,2179

Продовження таблиці 3.2

Енергія ЕЕГ-сигналу	$3,02009 \cdot 10^{10}$	$1,7862 \cdot 10^{11}$	$3,8425 \cdot 10^{11}$	$1,9102 \cdot 10^{14}$
Показник Херста	0,2550	0,2184	0,2340	0,2658
Фрактальна розмірність	1,7437	1,7783	1,7709	1,7347
Ентропія	0,7511	0,7035	0,5470	0,6672

У роботі, також, обчислено декілька параметрів ВСР, а саме: середнє значення інтервалів RR; стандартне відхилення всіх нормальних інтервалів RR; мінімальне значення інтервалів RR; максимальне значення інтервалів RR; середній квадрат суми квадратичних різниць послідовних нормальних інтервалів RR; PNN50 – відсоток кількості пар послідовних кардіоінтервалів; мода інтервалів RR; коефіцієнт варіації інтервалів RR. На рис. 3.7 і рис.3.8 зображено зміну параметрів.

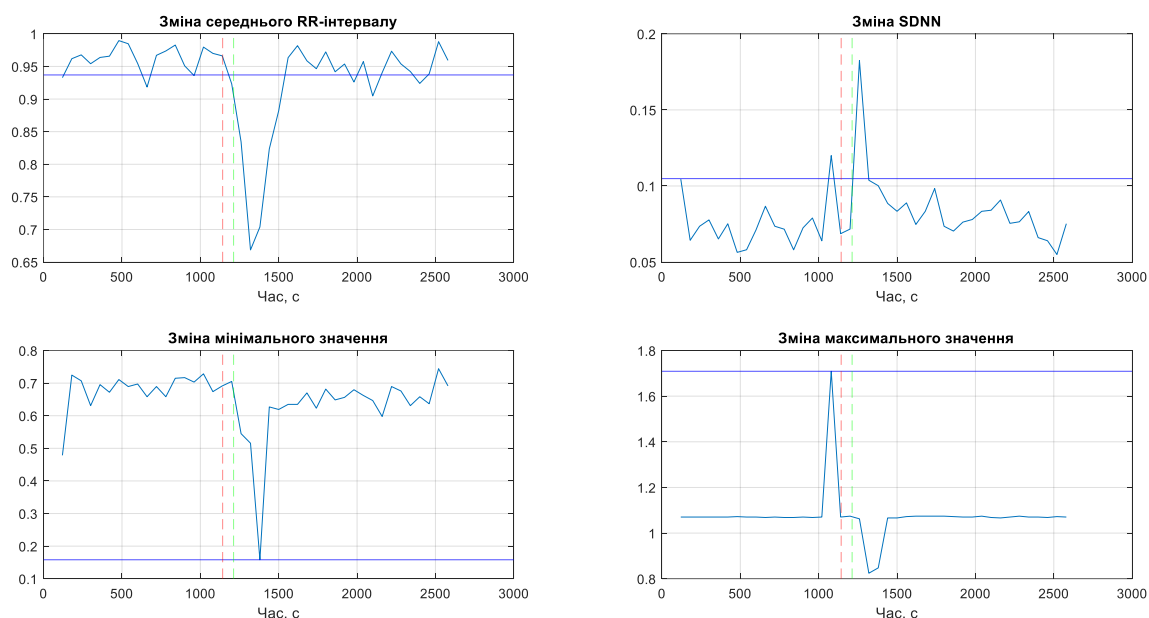


Рисунок 3.7 – Зміна параметрів ВСР: середнього значення, стандартного відхилення, мінімального та максимального значень. Початок та кінець нападу позначено червоною та зеленою вертикальними лініями відповідно, горизонтальна лінія – середнє значення показника по всьому сигналу

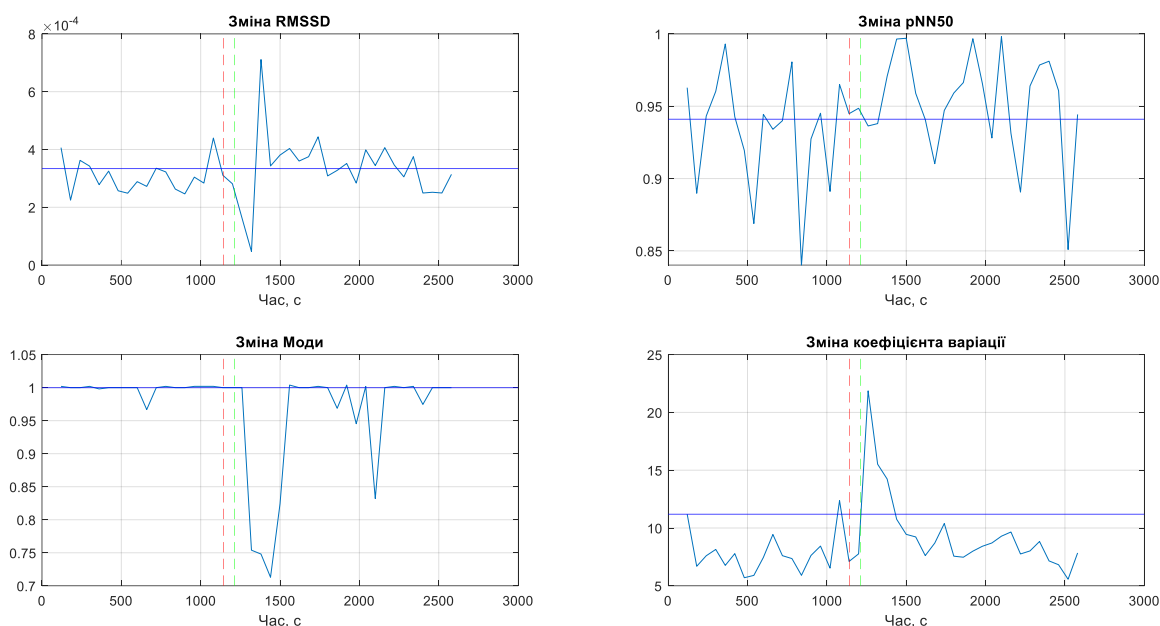


Рисунок 3.8 – Зміна параметрів ВСР: середнього квадрату суми квадратичних різниць послідовних нормальних інтервалів, відсоток кількості пар послідовних інтервалів, мода та коефіцієнт варіації. Початок та кінець нападу позначено червоною та зеленою вертикальними лініями відповідно, горизонтальна лінія – середнє значення показника по всьому сигналу

Як видно з малюнків вище, такий показник, як мінімальне значення кардіоінтервалів, не підходить для передбачення нападу, адже він не змінюється протягом стану перед нападом, який нас цікавить для передбачення, відсоток кількості пар послідовних інтервалів змінюється, але не визначеним чином, тому для остаточного набору параметрів було обрано 5 ознак: а саме: середній RR інтервал; SDNN – стандартне відхилення всіх нормальних інтервалів RR; Max – максимальне значення інтервалів RR; RMSSD – середній квадрат суми квадратичних різниць послідовних нормальних інтервалів RR; Мо – мода, Cv – коефіцієнт варіації інтервалів RR.

В спектральному аналізі ВСР виділяють частотні діапазони, які несуть діагностичну інформацію табл. 3.3. На цих частотах було розраховано також декілька параметрів, а саме: потужності та нормовані потужності для спектральних діапазонів, індексу централізації (HF+LF)/VLF та індексу вагатосимпатичного балансу LF/HF.

Табл. 3.3 – Частотні діапазони в спектральному аналізі ВСР

Назва	Діапазон, Гц	Період, с
HF – високі частоти	0,4-0,15	2,5 – 6,6
LF – низькі частоти	0,15-0,04	6,6 – 25,0
VLF – дуже низькі частоти	0,04-0,015	25,0 – 66,0
ULF – ультра низькі частоти	Менше 0,015	Більше 66,0

3.3 Результати

За допомогою перетворення Фур'є та функцій ПЗ Matlab було проаналізовано ЕКГ- та ЕЕГ-сигнали в стані спокою, перед нападом та під час нападу. На кожному з відрізків сигналу тривалістю 30 секунд обчислюються вищезазначені параметри. Також на основі вилучених параметрів було натреновано три класифікатори: перший – окремо для аналізу лише ЕЕГ, другий – окремо для аналізу ЕКГ та третій для спільного аналізу, за допомогою яких передбачається напад. Проведено аналіз точності вибіркового класифікатора та раціонального вибору ознак, дивитись таблиці 3.4 – 3.10.

Таблиця 3.4 – Краща точність різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation) для аналізу ЕЕГ по 54 параметрах

Назва класифікатора	Точність, %	Час тренування, сек	Швидкість прогнозування, спост/сек
Просте дерево рішень Fine Tree	95,1	14,003	5100
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	96,1	23,359	8200
Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	96,9	24,814	6900
Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	96,5	26,194	9300
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	95,6	33,799	3800
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	96,1	64,256	1900

Таблиця 3.5 – Краща точність різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation) для аналізу ЕЕГ по 37 параметрах

Назва класифікатора	Точність, %	Час тренування, сек	Швидкість прогнозування, спост/сек
Просте дерево рішень Fine Tree	93,2	7,8928	6300
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	95,3	17,534	9700
Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	96,4	18,94	9800

Продовження таблиці 3.5

Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	96,7	19,868	8800
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	95,9	25,063	3900
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	95,6	48,454	2000

Таблиця 3.6 – Краща точність різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation) для аналізу ЕКГ по 12 параметрах

Назва класифікатора	Точність, %	Час тренування, сек	Швидкість прогнозування, спост/сек
Просте дерево рішень Fine Tree	87,1	1,6839	14000
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	57,1	162,46	8600
Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	34,3	196,79	15000
Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	70,8	163,82	10000
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	78,6	167,03	8300
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	91,7	186,85	2500

Таблиця 3.7 – Краща точність різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation) для аналізу ЕКГ по 9 параметрах

Назва класифікатора	Точність, %	Час тренування, сек	Швидкість прогнозування, спост/сек
Просте дерево рішень Fine Tree	85,6	1,7077	20000
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	44,8	182,61	11000
Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	34,4	195,51	16000
Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	61,4	186,96	6000
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	75,6	189,24	13000
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	89,3	202,59	2100

Таблиця 3.8 – Краща точність різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation) для сумісного аналізу ЕЕГ та ЕКГ по 66 параметрах

Назва класифікатора	Точність, %	Час тренування, сек	Швидкість прогнозування, спост/сек
Просте дерево рішень Fine Tree	94,2	16,358	4000
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	96	27,262	6500

Продовження таблиці 3.8

Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	96,6	29,166	6700
Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	95,4	31,683	4200
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	95,6	39,992	3600
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	96	74,796	2100

Таблиця 3.9 – Краща точність різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation) для сумісного аналізу ЕЕГ та ЕКГ по 60 параметрах

Назва класифікатора	Точність, %	Час тренування, сек	Швидкість прогнозування, спост/сек
Просте дерево рішень Fine Tree	93,8	1,9361	15000
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	96,5	3,7728	9200
Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	97,1	5,691	7100
Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	96,4	7,2534	7300
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	95,7	10,692	6100
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	95,9	36,37	2600

Таблиця 3.10 – Порівняльний аналіз кращої точності різних класифікаторів з перехресною перевіркою на 5 фрагментів (cross validation)

Назва класифікатора	Точність для аналізу за ЕЕГ, %	Точність для аналізу за ЕКГ, %	Точність для сумісного аналізу, %
Просте дерево рішень Fine Tree	95,1	87,1	93,8
Квадратичний метод опорних векторів Quadratic SVM	96,1	57,1	96,5
Кубічний метод опорних векторів Cubic SVM	96,9	34,3	97,1
Гаусівський метод опорних векторів Fine Gaussian SVM	96,5	70,8	96,4
Простий метод к-найближчих сусідів Fine KNN	95,6	78,6	95,7
Метод ансамблю згрупованих дерев рішень Bagged Trees	96,1	91,7	95,9

3.4 Висновок до розділу 3

Доцільно використовувати динаміку показників ВСР для раннього виявлення та, можливо, прогнозування епілептичних нападів в поєднанні з аналізом ЕЕГ. Використання методів опорних векторів SVM та дерев рішень DT для класифікації вхідних даних, пов'язаних з преіктальним періодом, є достатньо точним методом класифікації. Ми досягли прийнятної чутливості в 97,1 % для SVM сумісного аналізу за ЕЕГ та ЕКГ для прогнозування судом. Результати цього дослідження

показують, що раннє виявлення епілептичного нападу можливо за допомогою параметрів ВСР.

Подальші дослідження потребуватимуть охоплення більшої кількості пацієнтів для вивчення можливих наслідків клінічних характеристик, таких як вік пацієнта та тип судом.

4 РОЗРОБЛЕННЯ СТАРТАП-ПРОЕКТУ

4.1 Опис ідеї проекту

Розробимо стартап-проект для використання програмного забезпечення в різних сферах. В подальшому наведені таблиці, які надають уявлення про зміст, конкуренту спроможність та інші.

Таблиця 4.1 – Опис ідеї стартап-проекту

Зміст ідеї	Напрямки застосування	Вигоди для користувача
Передбачення епілептичного нападу	Персональне користування	Передбачення нападу заздалегідь та сигналізація користувача і оточуючих з метою контролю чи вчинення допоміжних заходів.
	Медицина	Допомога лікарю в діагностиці та моніторингу станів пацієнта.

Таблиця 4.2 – Визначення сильних, слабких та нейтральних характеристик ідеї проекту

№ п/п	Техніко- економіч ні характери стики ідеї	(потенційні) товари/концепції конкурентів				W (слабка сторона)	N (нейтральна сторона)	S (сильна сторона)
		Мій проект	Apple Inc	Advanced Brain Monitoring	Neuro:On			
1.	Економіч ність	Середня	Середня	Середня	Висока		+	
2.	Призначе ння	Передбач ення епілептич ного нападу	Передбаче ння епілептичн ого нападу	Діагностика під час сну, або свідомості	Діагности ка під час сну			+
3.	Надійніст ь	Надійний	Середня надійність	Надійний	Надійний		+	
4.	Технологі чність	Використ овує дані ЕКГ	Використо вує дані ЕКГ	Використов ує дані ЕЕГ	Використ овує дані ЕЕГ			+
5.	Безпеки	Безпечни й для користув ача та оточуючо го середови ща	Безпечний для користува ча та оточуючог о середовищ а	Безпечний для користувача та оточуючого середовища	Безпечни й для користув ача та оточуючо го середови ща		+	

Визначений перелік слабких, сильних та нейтральних характеристик та властивостей ідеї потенційного товару є підґрунтям для формування його конкурентоспроможності [32].

4.2 Технологічний аудит ідеї проекту

Таблиця 4.3 – Технологічна здійсненність ідеї проекту

№ п/п	Ідея проекту	Технології її реалізації	Наявність технологій	Доступність технологій
1.	Передбачення епілептичного нападу	В програмному забезпеченні Matlab	+	
2.		На мові Python	+	
3.		З використанням ЕЕГ-сигналів	+	
4.		З використанням ЕКГ-сигналів	+	

Висновок: Для проекту обраний метод, який реалізований в програмному забезпеченні Matlab та використовує ЕКГ-сигнали.

4.3 Аналіз ринкових можливостей запуску стартап-проекту

Таблиця 4.4 – Попередня характеристика потенційного ринку стартап-проекту

№ п/п	Показники стану ринку (найменування)	Характеристика
1.	Кількість головних гравців, од	5
2.	Загальний обсяг продаж, грн/ум.од	500 000 ум.од
3.	Динаміка ринку (якісна оцінка)	Зростає
4.	Наявність обмежень для входу (вказати характер обмежень)	Немає
5.	Специфічні вимоги до стандартизації та сертифікації	Медичні стандарти, необхідна сертифікація
6.	Середня норма рентабельності в галузі (або по ринку), %	65 %

Висновок: на даний момент ринок насичений як потенційними клієнтами, так і конкурентними фірмами, отже головна задача поставити реалізацію продукту і вийти на ринок продажу.

Таблиця 4.5 – Характеристика потенційних клієнтів стартап-проекту

№ п/п	Потреба, що формує ринок	Цільова аудиторія	Відмінності у поведінці цільової аудиторії	Вимоги споживачів до товару
1.	Передбачення нападу і сигналізація пацієнту.	Медичні установи, пацієнти	Для персонального користування та для допомоги роботі лікаря.	Висока надійність та час роботи, низька ціна продукту.

Таблиця 4.6 - Фактори загроз

№ п/п	Фактор	Зміст загрози	Можлива реакція компанії
1.	Нестача баз даних сигналів для тренування.	Неможливість отримання надточних результатів.	Можливе співробітництво з лікарнями і науково-дослідними програмами.
2.	Нестача кваліфікованих кадрів.	Продукт є науковим, тому необхідні кваліфіковані спеціалісти.	Знаходження персоналу з досвідом роботи в цій сфері.

Таблиця 4.7 – Фактори можливостей

№ п/п	Фактор	Зміст можливостей	Можлива реакція компанії
1.	Попит	Велика кількість хворих.	Гарна якість та дійсність характеристик поставлених вимог.
2.	Конкурентоспроможність	На ринку мало конкурентів.	Покращення якості та точності продукту.

Таблиця 4.8 – Ступеневий аналіз конкуренції на ринку

Особливості конкурентного середовища	В чому проявляється дана характеристика	Вплив на діяльність підприємства (можливі дії компанії, щоб бути конкурентоспроможною)
1. Тип конкуренції – олігополія.	На ринку присутня невелика кількість фірм.	Покращення якості та точності продукту. Зменшення ціни.

Продовження таблиці 4.8

2. За рівнем конкурентної боротьби – міжнародний.	Рівень як локальний, так і міжнародний.	Налаштування експорту товару та рекламної кампанії.
3. За галузевою ознакою – внутрішньогалузева.	Декілька компаній, у яких досить схожі методи, які необхідні споживачу, але різні параметри та процеси реалізації.	Пошук інформації щодо конкурентів, вдосконалення технології, покращення точності.
4. Конкуренція за видами товарів – товарно-родова.	Конкуренція між товарами, які виконують одну функцію, але мають різну конструкцію.	Покращення характеристик продукту.
5. За характером конкурентних переваг – нецінова.	Ціна приблизно однакова на ринку.	Покращення характеристик продукту.
6. За інтенсивністю – не марочна.	Неважливо якій компанії належить товар.	Покращення характеристик продукту.

Таблиця 4.9 – Аналіз конкуренції в галузі за М. Портером

Складові аналізу	Прямі конкуренти в галузі	Потенційні конкуренти	Постачальники	Клієнти	Товари замітники
	Adv Brain Mon Apple Inc Basis BioLert EpiCall Ltd. EpDetect Vahlkamp	Neuro:On NeuroPace Nike Smart Monitor Corp	Вже мають наявні пристрої та своїх клієнтів.	Вузько направлені й продукт, клієнтами будуть лікарі та їх пацієнти.	Товари замітники або менш точні або не існують в масовому продажу.
Висновки:	Інтенсивність з боку конкурентної боротьби є досить значною, в загальному випадку її можна розглядати як не марочну, оскільки основна увага приділяється якості і точності вихідного продукту.	Є можливість виходу на ринок; потенційні конкуренти присутні.	Постачальники диктують умови ринку, оскільки ефективність та якість продукту напряму залежить від якості програмного забезпечення	Клієнти часткову диктують умови роботи на ринку, які стосуються цінового діапазону та точності тощо.	Через товари замітники на ринку виникають обмеження, які в основному пов'язані з якістю та ціною продукту.

Висновок: щоб мати певний статус на ринку послуг потрібно закріпитися на ньому і мати відповідні пакети документів даного продукту, постійних клієнтів, і подальший розвиток компанії, щоб можна було конкурувати з різними постачальниками схожих продуктів.

Таблиця 4.10 – Обґрунтування факторів конкурентоспроможності

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Обґрунтування (наведення чинників, що роблять фактор для порівняння конкурентних проектів значущим)
1.	Точність	Отримання максимальної точності для заохочення клієнтів та спонсорів.
2.	Якість	Гарантія щодо якості вихідного продукту. Постійне вдосконалення.
3.	Ціна	Отримання максимального прибутку, можливість входження до певного сегменту ринку, доступність товару для споживача.
4.	Інновації	Нові засоби та методи дозволяють створити високу конкуренцію на ринку та більш якісний продукт.

Таблиця 4.11 – Порівняльний аналіз сильних та слабких сторін «Мій проект»

№ п/п	Фактор конкурентоспроможності	Бали 1-20	Рейтинг товарів-конкурентів у порівнянні з «Моїм проектом»						
			-3	-2	-1	0	+1	+2	+3
1.	Точність	18			+				
2.	Якість	15		+					
3.	Ціна	15		+					
4.	Інновації	18				+			

Таблиця 4.12 – SWOT- аналіз стартап-проекту

<p>Сильні сторони:</p> <p>Якісний та доступний продукт.</p> <p>Заклучення договорів з лікарнями та науково-дослідними центрами.</p> <p>Доступна цінова політика.</p> <p>Підхід до кожного клієнта.</p>	<p>Слабкі сторони:</p> <p>Мала популярність та інформованість.</p> <p>Мала кількість баз даних.</p> <p>Велика кількість конкурентів.</p>
<p>Можливості:</p> <p>Постійне покращення точності на основі зібраних даних.</p> <p>Вдосконалення якості продукту на основі клієнтських відгуків.</p> <p>Застосування нових технологій та ПЗ.</p>	<p>Загрози:</p> <p>Мала клієнтська база на початку входження в ринок.</p> <p>Нестача коштів.</p> <p>Витіснення конкурентами, за рахунок кращих пропозицій.</p>

Таблиця 4.13 – Альтернативи ринкового впровадження стартап-проекту

№ п/п	Альтернатива (орієнтовний комплекс заходів) ринкової поведінки	Ймовірність отримання ресурсів	Строки реалізації
1.	Зробити систему знижок.	Дешевизна продукту.	2 тижні
2.	Залучити науково-дослідні проекти.	Отримання нових баз даних та персоналу. Точніший продукт.	6-8 тижнів
3.	Впровадити рекламну кампанію через форуми та виставки пристроїв схожого призначення.	Отримання клієнтів та тендерів.	4 тижні

Висновок: Проблема у залученні кваліфікованого персоналу вирішується ефективною рекламою, за рахунок чого буде можливість набирати новий персонал та навчати його, а також покращення технологій розробки продукту. Найоптимальніший шлях отримання клієнтів – вміння навести свої конкурентні переваги та зацікавлення науково-дослідних інститутів в своєму продукті.

4.4 Розроблення ринкової стратегії проекту

Таблиця 4.14 – Вибір цільових груп потенційних споживачів

№ п/п	Опис профілю цільової групи потенційних клієнтів	Готовність споживачів сприйняти продукт	Орієнтовний попит в межах цільової групи (сегменту)	Інтенсивність конкуренції в сегменті	Простота входу у сегмент
1.	Лікарні	Так	Попит надзвичайно великий	Висока	Середня
2.	Науково-дослідні інститути	Залежить від програми дослідження	Попит надзвичайно великий	Середня	Середня
3.	Хворі на епілепсію	Так	Попит надзвичайно великий	Висока	Середня
Які цільові групи обрано: лікарні та науково-дослідні інститути					

Таблиця 4.15 – Визначення базової стратегії розвитку

№ п/п	Обрана альтернатива розвитку проекту	Стратегія охоплення ринку	Ключові конкурентоспроможні позиції відповідно до обраної альтернативи	Базова стратегія розвитку
1.	Концентрація на потребах лікарів та науково- дослідних програмах.	Відповідати цільовим потреbam ринку краще ніж конкуренти.	Важливими конкурентоспроможними позиціями є виготовлення продукту за вигідною ціною та якість її на вищому рівні.	Стратегія спеціалізації.

Таблиця 4.16 – Визначення базової стратегії конкурентної поведінки

№ п/п	Чи є проект «першопрохідцем» на ринку?	Чи буде компанія шукати нових споживачів, або забирати існуючих у конкурентів?	Чи буде компанія копіювати основні характеристики товару конкурента, і які?	Стратегія конкурентної поведінки
1.	Ні	Шукати нових	Ні	Стратегія заняття конкурентної ніші.

Таблиця 4.17 – Визначення стратегії позиціонування

№ п/п	Вимоги до товару цільової аудиторії	Базова стратегія розвитку	Ключові конкурентоспроможні позиції власного стартап-проекту	Вибір асоціацій, які мають сформувати комплексну позицію власного проекту (три ключових)
1.	Висока якість та точність, за низькою ціною.	Стратегія спеціалізації	Висока якість за низьку ціну, доступність та точність технології	Якість Точність Ціна

Висновок: Стратегія спеціалізації передбачає концентрацію на потребах одного цільового сегменту, без прагнення охопити увесь ринок. При прийнятті стратегії зайняття конкурентної ніші компанія в якості цільового ринку вибирає один або декілька ринкових сегментів [32].

4.5 Розроблення маркетингової програми стартап-проекту

Таблиця 4.18 – Визначення ключових переваг концепції потенційного товару

№ п/п	Потреба	Вигода, яку пропонує товар	Ключові переваги перед конкурентами (існуючі або такі, що потрібно створити)
1.	Передбачення нападу	Точність передбачення. Моніторинг з мінімальною затримкою	Приваблива ціна Висока точність
2.	Діагностика стану пацієнта	Запис даних для подальшої діагностики	

Таблиця 4.19 – Опис трьох рівнів моделі товару

Рівні товару	Сутність та складові		
I. Товар за задумом	Опис базової потреби споживача, яку задовольняє товар (згідно концепції), її основної функціональної вигоди		
II. Товар у реальному виконанні	Властивості/характеристики	М/Нм	Вр/Тх/Тл/Е/Ор
	1. Ціна	М	Вр/Тл
	2. Точність	М	Тл
	3. Якість	М	Е/Ор/Вр
	Якість: продукт відповідає медичним вимогам та стандартам		
	Пакування – ПЗ є частиною пристрою, який пакується		
Марка: назва організації розробника + назва товару			
III. Товар із підкріпленням	До продажу пакет гарантій та початкового випробування		
	Після продажу вдосконалення продукту, технічна підтримка (сервісне обслуговування), випуск оновленого ПЗ.		
За рахунок чого потенційний товар буде захищено від копіювання: патент, АП.			

Таблиця 4.20 – Визначення меж встановлення ціни

№ п/п	Рівень цін на товари- замінники	Рівень цін на товари-аналоги	Рівень цільової групи споживачів	Верхня та нижня межі встановлення ціни на товар/послугу
1.	≈ 1000 \$	≈ 500 €	Неможливо визначити однозначно.	400 – 600 \$
2.		≈ 500 \$		

Таблиця 4.21 – Формування систем збуту

№ п/п	Специфіка закупівельної поведінки цільових клієнтів	Функції збуту, які має виконувати постачальник товару	Глибина каналу збуту	Оптимальна система збуту
1.	Залежить від типу епілепсії, частоти нападів та їх характеру.	Встановлення ПЗ, підтримка контакту з споживачами, інформування, збутова політика.	Прямий канал та можливість залучення 1 посередника.	Власна

Таблиця 4.22 – Концепція маркетингових комунікацій

№ п/п	Специфіка поведінки цільових клієнтів	Канали комунікацій, якими користуютьс я цільові клієнти	Ключові позиції, обрані для позиціонування	Завдання реklamного повідомлення	Концепція реklamного звернення
1.	Клієнти обізнані у технологіч них особливос тях процесу, мають чіткі вимоги та нормативи .	Офіційні (різні виставки та патентні бюро), неофіційні (Інтернет, пошук через бази клієнтів).	Якість, вигідна ціна, точність, відповідність нормам та стандартам.	Зацікавити клієнта, ознайомити з компанією та продуктом, який вона пропонує.	Підкреслен ня переваг продукту, представлен ня якості та точності продукту.

Висновок: Так як ключові переваги перед конкурентами в проекті це приваблива ціна та висока точність, то доречно буде зацікавити клієнта, ознайомити з компанією та продуктом, який вона пропонує, підкреслення переваг продукту, представлення якості та точності продукту клієнтам, які обізнані у технологічних особливостях.

4.6 Висновок до розділу 4

Після опису проекту та розроблення стратегії впровадження продукту, що виробляється на ринок, вирішено обрати метод, який реалізований в програмному забезпеченні Matlab та використовує ЕКГ-сигнали. Також, базова стратегія розвитку обрана як стратегія спеціалізації, а стратегія конкурентної поведінки – стратегія заняття конкурентної ніші.

ВИСНОВКИ

Отже, в магістерській роботі було досліджено достатньо поширену хворобу – епілепсію. Протягом всього часу виконання роботи я дізнавалась щось нове і вдосконалювала свої знання в аналізі та обробці біо-медичних сигналів, а саме ЕКГ та ВСР. В роботі було описано методи аналізу ЕЕГ-, ЕКГ-сигналів та кардіоритмограм, від визначення цих понять, їх зміни при нападах, характеристик та вилучених ознак, до підбору методології передбачення нападів за допомогою класифікаторів.

Запропонований спосіб має наступні характерні особливості.

1. Аналіз налічує параметри, які обчислюються як на всьому сигналі, так і на окремих частотних діапазонах ВСР та ритмах ЕЕГ.

2. Як можна бачити в розділі результатів, класифікатор з найкращими показниками забезпечує середню чутливість 97,1%.

3. Система класифікує звичайні, преіктальні (перед нападом) та іктальні (під час нападу) класи. Легко класифікувати нормальний і іктальний стан, але розмежувати нормальний і стан перед нападом дещо важче.

4. Результати дослідження поєднання аналізу ЕЕГ та ЕКГ показують, що параметри ВСР можуть бути корисним доповненням до звичайного аналізу епілепсії за допомогою ЕЕГ-сигналів та передбачення нападу у пацієнтів.

5. Потрібні подальші дослідження для підтвердження цих результатів. По-перше, наш набір даних був занадто малим та неоднорідним (з точки зору віку, статі, місця нападу), щоб дозволити змістовний аналіз підгрупи. По-друге, в дослідженні не контролювалась можливість різних факторів, таких як протиепілептичні препарати. Ми знаємо, що протиепілептичні препарати впливають на вимірювані характеристики ЕКГ.

Таким чином, виконання дипломного проекту допомогло мені реалізувати свої навички отримані за період навчання в університеті та провести наукову роботу.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Основи епілепсії. Режим доступу до ресурсу: <https://www.epilepsy.com/>
2. Lucia Billeci, Daniela Marino, Laura Insana, Giampaolo Vatti, Maurizio Varanini. Patient-specific seizure prediction based on heart rate variability and recurrence quantification analysis Published: September 25, 2018. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204339>
3. Pavei J, Heinzen RG, Novakova B, Walz R, Serra AJ, Reuber M, Ponnusamy A and Marques JLB, 2017. Early Seizure Detection Based on Cardiac Autonomic Regulation Dynamics. *Front. Physiol.* 8:765. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00765>
4. Detti, P.; Vatti, G.; Zabalo Manrique de Lara, G. EEG Synchronization Analysis for Seizure Prediction: A Study on Data of Noninvasive Recordings. *Processes* 2020, 8, 846. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.3390/pr8070846>
5. Ponnusamy A, Marques JL, Reuber M. Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures: Potential and limitations. *Epilepsy Behav.* Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.020>
6. Moghimi N, Lhatoo SD. Sudden unexpected death in epilepsy or voodoo heart: analysis of heart/ brain connections. *Curr Cardiol Rep.* 2013;15: 424. Режим доступу до ресурсу: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11886-013-0424-9>
7. Вікіпедії — вільна енциклопедія. — Режим доступу до ресурсу: <https://uk.wikipedia.org/wiki>
8. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr (2005) Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46(4):470–472

9. Seizure Prediction Methods: A Review of the Current Predicting Techniques. Department of Medical Physics, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran. April 10, 2014; Accepted: April 15, 2014
10. Клініка Майо в Рочестері, штат Міннесота. Режим доступу до ресурсу: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/epilepsy/symptoms-causes/syc-20350093>
11. Acharya UR, Molinari F, Sree SV, Chattopadhyay S, Ng KH, Suri JS (2012) Automated diagnosis of epileptic EEG using entropies. *Biomed Signal Process Contr* 7(4):401–408 Winawer MR. Phenotype definition in epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2006;8(3):462-76
12. Sakkalis V, Giurcaneanu CD, Xanthopoulos P, Zervakis ME, Tsiaras V, Yang Y, Karakonstantaki E, Micheloyannis S (2009) Assessment of linear and nonlinear synchronization measures for analyzing EEG in a mild epileptic paradigm. *IEEE Trans Inform Tech Biomed* 13(4):433–441
13. American Association of Neurological Surgeons Режим доступу до ресурсу: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Epilepsy>
14. K. Jansen, L. Lagae. Cardiac changes in epilepsy. Published online: August 05, 2010. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2010.07.008>
15. M. Nei, R.T. Ho, R. Sperling. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*, 41 (5) (2000), pp. 542-548. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00207.x>
16. C. Opherc, J. Coromilan, L.J. Hirsch Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research*, 52(2002), pp. 117-127
17. S. Schuele, A. Bermeo, E.R. Locatelli, R.C. Burgess, H.O. Lüders. Ictal asystole: a benign condition? *Epilepsia*, 49 (2008), pp. 168-171
18. S.U. Schuele, A.C. Bermeo, A.V. Alexopoulos, E.R. Locatelli, R.C. Burgess, D.S. Dinner, et al. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*, 69 (2007), pp. 434-441

19. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *European Heart Journal*, 17 (1996), pp. 354-381. Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>
20. O. Hallioglul, C. Okuyaz, E. Mert, K. Makharoblidze. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Research*, 79 (2008), pp. 49-54. Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.12.020>
21. H. Persson, M. Ericson, T. Tomson. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure*, 16 (2007), pp. 504-508. Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.03.010>
22. M.G. Frei, I. Osorio. Left vagus nerve stimulation with the neurocybernetic prosthesis has complex effects on heart rate and on its variability in humans. *Epilepsia*, 42 (8) (2001), pp. 1007-1016. Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.0420081007.x>
23. B. Stemper, O. Devinsky, T. Haendl, G. Welsch, M.J. Hilz. Effects of vagus nerve stimulation on cardiovascular regulation in patients with epilepsy. *Acta Neurological Scandinavica*, 117 (2008), pp. 231-236. Режим доступа до ресурсу: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00944.x>
24. Behbahani S, Dabanloo NJ, Nasrabadi AM, Teixeira CA, Dourado A. Preictal heart rate variability assessment of epileptic seizures by means of linear and non-linear analyses. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2013;13:797–803. Режим доступа до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24108758/>
25. Kolsal E, Serdaroglu A, Cilsal E, Kula S, Soysal AŞ, Kurt AN, Arhan E. Can heart rate variability in children with epilepsy be used to predict seizures? *Seizure*. 2014; 23: 357–362. Режим доступа до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24630807/>
26. Moridani MK, Farhadi H. Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118: 3–8. Режим доступа до ресурсу: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28127975/>

27. Varanini M, De Paolis G, Emdin M, Macerat A, Pola S, Cipriani M, Marchesi C. A Multiresolution Transform for the Analysis of Cardiovascular Time Series. *Comput Cardiol.* 1998; 25. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204339>
28. Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence plots of dynamical systems, *Europhys Lett.* 1987;5: 973–977
29. Webber CL Jr, Zbilut JP. Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol.* 1994;76: 965–973
30. Detti, P. (2020). Siena Scalp EEG Database (version 1.0.0). PhysioNet. Режим доступу до ресурсу: <https://doi.org/10.13026/5d4a-j060>
31. Б. Ф. Бадалян, О. А. Гомцянь, С. Г. Гомцянь Национальный политехнический университет Армении. Вейвлет-анализ кардиосигналов в среде Matlab. Режим доступу до ресурсу: <https://core.ac.uk/reader/234663780>
32. Методичні рекомендації до виконання розділу магістерських дисертацій для студентів інженерних спеціальностей / За заг. ред. О.А. Гавриша. – Київ : НТУУ «КПІ», 2016. – 28 с.